

Rec'd PCT/PTO 24 MAR 2005

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
NATIONAL BOARD OF PATENTS AND REGISTRATION

Helsinki 20.1.2004

PCT/FI 03/00700

ETUOIKEUSTODISTUS
PRIORITY DOCUMENT

RECEIVED

28 JAN 2004

WIPO

PCT



Hakija
Applicant

Valtion teknillinen tutkimuskeskus Oy, Espoo
Polymer Corex Kuopio Ltd, Kuopio

Patenttihakemus nro
Patent application no

20021730

Tekemispäivä
Filing date

27.09.2002

Kansainvälinen luokka
International class

C08B

Keksinnön nimitys
Title of invention

"Polymeeriliuokset ja -dispersiot ja menetelmä niiden valmistamiseksi"

Täten todistetaan, että oheiset asiakirjat ovat tarkkoja jäljennöksiä Patentti- ja rekisterihallitukselle alkuaan annetuista selityksestä, patenttivaatimuksista, tiivistelmästä ja piirustuksista.

This is to certify that the annexed documents are true copies of the description, claims, abstract and drawings originally filed with the Finnish Patent Office.


Pirjo Kalla
Tutkimussihteeri

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Maksu 50 €
Fee 50 EUR

Maksu perustuu kauppa- ja teollisuusministeriön antamaan asetukseen 1027/2001 Patentti- ja rekisterihallituksen maksullisista suoritteista muutoksineen.

The fee is based on the Decree with amendments of the Ministry of Trade and Industry No. 1027/2001 concerning the chargeable services of the National Board of Patents and Registration of Finland.

Osoite: Arkadiankatu 6 A Puhelin: 09 6939 500
P.O.Box 1160 Telephone: + 358 9 6939 500
FIN-00101 Helsinki, FINLAND

Telefax: 09 6939 5328
Telefax: + 358 9 6939 5328

Polymeeriliuokset ja -dispersiot ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö liittyy biohajoavien polymeerien liuoksiin ja dispersioihin. Etenkin keksintö koskee patenttivaatimuksen 1 johdannon mukaisia polymeeriliuoksia ja
 5 -dispersioita, jotka sisältävät nestefaasiin dispergoituneen tai liunneen hydrofobisen polysakkaridin sekä polysakkaridin pehmittimen.

Keksintö koskee myös patenttivaatimuksen 13 johdannon mukaista päällystettä/kalvoa sekä patenttivaatimuksen 15 johdannon mukaista menetelmää hydrofobisen polymeeri-
 10 liuoksen ja -dispersion valmistamiseksi.

Polymeerejä käytetään hyvin laajasti erityisesti muovi- ja maaliteollisuudessa sekä erilaisissa elintarvike- ja farmaseuttisissa sovelluksissa. Tärkeimpiä syitä polymeerin käyttöön on sen kyky muodostaa yhtenäinen kalvo, jonka avulla voidaan esimerkiksi
 15 suojata tuotteita (huonekalua, mansikkaa tai tablettia) erilaisilta rasituksilta tai ympäristön negatiivisilta vaikutuksilta. Kalvo voidaan valmistaa haihduttamalla polymeeriliuoksesta orgaaninen liuotin tai polymeeridispersiosta vesi. Usein tällaisten polymeerikalvojen heikkoutena on, että polymeeri muodostaa yksinään hauraan ja kovan kalvon, mikä ei kestä vähäisintäkään taivuttelua tai rasitusta. Tämän takia kalvoihin lisätään pienen molekyyli-
 20 painon omaavaa ainetta, pehmitintä, joka tekee kalvosta joustavan ja paremmin erilaista kulutusta kestävä.

Ympäristöystävällisyyden ja vihreiden arvojen korostaminen ovat luomassa uusia markkinoita uusiutuviin luonnonvaroihin pohjautuville tuotteille. Tällaisia trendejä on nähtävissä mm. pakkausteollisuuden, hygieniateollisuuden ja liimateollisuuden sektoreilla, missä kierrätettävyys, uusiokäyttö, kompostoituvuus, biohajoavuus ja ympäristöä kuormittamattomuus ovat tämän päivän vaateita. Korostetusti on esillä myös suuntaus korvata petrokemiaan pohjautuvia tuotteita biopolymeerijalosteilla. Tärkkelys ja sen johdannaiset muodostavat erään erityisen kiinnostavan lähtöaineen biohajoavien polymeerituotteiden valmistukselle. Muita tärkeitä biohajoavia tai kompostoituvia polymeerejä ovat mm.
 25 selluloosajohdokset, polykaprolaktoni, polylaktidi ja muut maitohappo-pohjaiset polymeerit ja kopolymeerit, kuten polyesteriuretaanit.

Mm. lääketeollisuuden suurimpia haasteita lääkevalmisteiden päällystysprosessissa on siirtyminen orgaanisiin liuottimiin pohjautuvasta päällystyksestä ympäristöystävälliseen, vesipohjaiseen, polymeeridispersioilla toteutettavaan päällystykseen. Tällöin voidaan vähentää huomattavasti teollisuudessa syntyviä liuotinjätteitä, joiden käsittely on erittäin kallista ja työlästä.
 35

Polymeeridispersioita käytetään teknisissä sovelluksissa esim. paperin ja kartongin pinnoitukseen näiden vedenkeston parantamiseksi. Paperiteollisuudessa tätä nykyä käytettävät dispersiot sisältävät täyteaineiden lisäksi erilaisia synteettisiä latekseja, jotka hajoavat varsin huonosti biologisessa ympäristössä.

Eräs varsin mielenkiintoinen käyttökohde biopolymeerikalvoille on myös lääkeaine-tablettien päällystäminen, missä vaaditaan päällysteeltä sekä hyvää pysyvyyttä ja lujuutta että mahdollisuutta muokata päällysteen läpäisevyyttä lääkeaineelle biologisissa olosuhteissa.

Ennestään tunnetaan hydrofobinen dispersio, jonka komponenteista ainakin suurin osa, edullisesti oleellisesti kaikki, ovat biohajoavia (FI-patentti 105 566) ja koostuvat esim. tärkkelyksestä tai sen johdannaisesta ja/tai maitohappo-pohjaisista polymeereistä ja kopolymeereistä. Tunnetussa menetelmässä biohajoavasta polymeeristä valmistetaan stabiili dispersio muodostamalla kyseisestä polymeeristä, plastisointiaineesta, dispergoinnin apuaineista sekä vedestä pastamainen esiseos, jota lämmitetään, minkä jälkeen koostumus laimennetaan/dispergoidaan veteen. Dispersion muodostamiseen ei tällöin tarvitse käyttää liuottimia, jotka on haihdutettava pois, vaan dispergointi voidaan suorittaa tavanomaisessa dispersgaattorissa tai jopa sekoittajassa. Polymeeriä ei tarvitse kuivattaa ennen dispergointia.

Plastisointiaineina FI-patentin 105 566 mukaisessa ratkaisussa käytetään sinänsä tunnettuja monomeerisiä plastisointiaineita, kuten triasetiinia, diasetiinia ja trietyylisitraattia.

Tunnetuista dispersioista muodostettavat kalvot ovat varsin hyvin vettä hylkiviä ja niillä voidaan parantaa paperin tai kartongin vedenkesto huomattavasti. Dispersioilla on myös hyvä tarttuvuusominaisuudet. Niinpä polymeeridispersioita voidaan käyttää paperin tai kartongin päällystämiseen, primerina, liimakomponentteina vesiliukoisissa liimoissa (esim. etikettiliimat) tai maali- tai lakkakomponenttina.

On myös tunnettua valmistaa dispersio biopolymeeristä, kuten tärkkelyksen johdannaisesta, sulattamalla ensin biopolymeeri pehmittimeen ja sitten lisäämällä vettä.

Vaikka tunnetuilla dispersioilla on erinomaiset ominaisuudet ja laaja käyttöalue, olisi toivottavaa saada aikaan uusia tärkkelyksen ja sen johdannaisten sekä vastaavien biopolymeerien liuoksia ja dispersioita, joista valmistettavilla tuotteilla, etenkin kalvoilla, on entistä paremmat mekaaniset ja läpäisevyysominaisuudet. Lisäksi halutaan saada aikaan

uusia dispersioita, joilla on entistä parempi stabiilius ja joista valmistetuilla päällysteillä on erityisen hyvät kalvonmuodostusominaisuudet.

- 5 Esillä oleva keksintö perustuu siihen ajatukseen, että tärkkelystä tai tärkkelysjohdannaista, selluloosajohdosta tai sen tapaista biopolymeeriä sisältävissä dispersioissa tai liuoksissa käytetään biopolymeerin plastisointiaineena alkenyyliimeripihkahapon anhydridiä.

- 10 Alkenyyliimeripihkahapon anhydridiä ja sen estereitä sisältävät dispersiot ovat ennestään tunnettuja. Tällaisia koostumuksia on kuvattu FI-patenttijulkaisuisissa 94535 ja 92618, SE-patenttijulkaisussa 513 602, EP-hakemusjulkaisuisissa 0 224 976 ja 0 350 668 sekä WO-hakemusjulkaisuisissa 97/35068 ja 01/00927.

- 15 Tunnetussa tekniikassa on valmistettu massa- tai pintaliimoja (hydrofobiliimoja) ASA:sta (alkyleenimeripihkahappoanhydridistä) ja AKD:stä (alkeeni-keteenidimeeri-vahasta). ASA tai AKD ovat hydrofobisia tuotteita, joilla on parannettu paperi/kartonki-tuotteen vedenkestoa. Hydrofobisen tärkkelysjohdannaisen vesidisersioita tai liuoksia ei ole aikaisemmin esitetty. Dispersioissa mahdollisesti käytetty tärkkelysjohdannainen on stabilointiaineen roolissa ja se on vesiliukoinen (kylmä tai kuumavesiliukoinen substituutioasteen tai molekyylipainon mukaan).

- 20 FI-patentissa 94535 valmistetaan ASA-dispersio (hydrofobiliima) korkeassa, 2 – 15 bar:n paineessa ja 100 – 200 °C:n lämpötilassa. Stabilointiaineena on kationinen tärkkelys ja lisäksi käytetään pinta-aktiivista ainetta. Reseptissa ei ole plastisointiainetta.

- 25 SE-patentissa 513602 valmistetaan hydrofobiliima AKD:stä tai ASA:sta. Dispersion stabilointiaineena on kationinen tärkkelys tai amfoteerinen tärkkelys (DS 0,01 - 0,3) eli koostumus on lähes vastaava kuin edellisessä patentissa. Tuotetta käytetään massaliimana.

- 30 FI-patentti 92618 koskee paperinvalmistusmenetelmää. Massaliimana on ASA-pohjainen dispersio, joka on stabiloitu kationisella tapiokatärkkelyksellä (tyyppä 0,3 %). Dispersioon on edelleen lisätty kolloidista piidioksidia. ASA:n ketjunpituus on ≥ 8 , edullisesti C₁₂-C₃₆. Liimareseptissä ei ole plastisointiainetta; edellisten lisäksi on käytetty pinta-aktiivista ainetta.

- 35 EP-hakemusjulkaisussa 224976 on esitetty massaliima, jossa on käytetty ASA:n osittaista esterä. ASA:n alkenyyliketju on $\geq C_6$ ja tyydyttymätön. Esteriketjun pituus on C₃-C₁₈ ja tyydyttymätön. Tässä tapauksessa alkenyyli-sukkinaatin karboksyylihappo voi olla suolamuodossa (vesiliukoinen amiini tai alkalimetalli), josta seuraa itse-emulgoituvuus.

Kationista tärkkelystä voidaan käyttää dispersion stabiloinnissa ja katalyyttinä liimauksen tehostamiseksi.

5 EP-hakemusjulkaisussa 350668 A3 on valmistettu tärkkelysjohdannaisblendejä, jotka soveltuvat pintaliimoiksi. Blendi/seos koostuu tärkkelyksen ASA-derivaatista (oktenyyilisukkinaatti) ja kationisesta tärkkelyksestä (30/70 - 90/10). Lisäksi blendissä on 0.5 - 5 % Al-suolaa. ASA:n hiiliketjun pituus on C₅ - C₁₄ ja tärkkelyksen substituutioaste DS 0,005 - 0,1. Kationisen tärkkelyksen sijasta voi olla myös anioninen tärkkelys (fosfori ja sulfoniryhmiä sisältävä). Testauksia pintaliimoina dispersioilla, joissa blendiä 2 - 20 %
10 vedessä. Julkaisussa ei puhuta plastisaattoreista.

WO-hakemusjulkaisun 97/35068 mukainen massaliima koostuu ASA:sta tai AKD:stä ja hydrolysoidusta kationisesta tärkkelyksestä, jonka varaustiheys on 0,5 - 3,5 meqv/g ja substituutioaste 0,4 - 1,0. Kationisen tärkkelyksen viskositeetti on alhainen (30 %-
15 liuoksen viskositeetti 10000 cps, 25 °C). Alkyyliketjun pituus ASA:ssat tai AKD:ssä ≥ 8 ja jos on sykloalkyyli C ≥ 6 . ASA/kat tärkkelys 10:1 - 1:1. Koostumuksessa ei ole plastisointiainetta.

WO-hakemusjulkaisun 01/00927 A1 mukainen massa- tai pintaliimaemulsio koostuu
20 ASA:sta, positiivisesti varautuneesta kolloidisesta silika-, alumiini- ja zirkonium-partikkeista. Aineet sekoitetaan keskenään ja lisätään sellusulpun joukkoon tai pintaliimauksessa. Normaalet kemikaalit paperinvalmistuksessa voidaan käyttää.

25 Voidaan siten todeta, että yhdessäkään viitejulkaisussa ei puhuta alkenyyliimeripihkahapon anhydridin käyttämisestä koostumuksen plastisointiaineina.

Plastisoinnilla ymmärretään jäykän ja järjestäytyneen polymeerirakenteen pehmitystä. Se tapahtuu korkean kiehumispisteen omaavalla, haihtumattomalla pehmittimellä, joka ei erotu polymeerirakenteesta. Pehmittimiä käytetään tuomaan joustavuutta, parantamaan virtausominaisuuksia ja alentamaan kiteisyyttä (ks. esimerkiksi "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms" Ed. J.W. McGiverty, 1997, kappale "Latex Emulsions for Controlled Drug Delivery"). Plastisoinnissa polymeerin molekyylien väliset vuorovaikutusvoimat pienenevät (koheesio alenee). Se tavallisesti alentaa vetolujuutta, pehmenemispistettä ja laskee lasisiirtymälämpötilaa.
30

35 Ulkoisen plastisoinnin lisäksi tunnetaan myös ns. sisäinen plastisointi, joka perustuu kemialliseen reaktioon plastisoivan komponentin ja koostumuksen pääkomponentin välillä. Edellä kuvatuissa tunnetuissa ratkaisuissa ASA:n ja tärkkelyksen välinen reaktio ei - niissä

käytetyissä vesipitoisissa olosuhteissa – mene niin pitkälle, että tärkkelystuote olisi plastisoitunut. Lisäksi yleensä tarvitaan (emäs)katalyytti tärkkelyksen reaktioille vesipitoisissa systeemeissä ja silti substituutioasteet jäävät alhaisiksi.

- 5 Esillä olevassa keksinnössä on todettu, että oktenyyliimeripihkahappoanhydridi kykenee sisäisesti plastisoimaan tärkkelyksen. Tämä saavutetaan suhteellisen korkeilla substituutioasteilla, jotka ovat > 1 . Edullisesti substituutioaste (DS) on lähellä arvoa 2, esimerkiksi noin 1,5 – 2,5.
- 10 Polymeeridispersioista/liuoksista voidaan muodostaa yhtenäisiä kerroksia/kalvoja, joiden päällysteiden/kalvojen paksuus on noin 5 – 500 μm ja joilla on erinomaisia ominaisuuksia esim. polymeeripinnoitteina ja lääkevalmisteiden päällysteinä.
- 15 Keksinnön mukaisessa menetelmässä hydrofobisen polymeeridispersio- tai -liuoksen valmistamiseksi muodostetaan biopolymeeristä, plastisointiaineesta (josta ainakin 10 paino-% koostuu alkenyyliisokyanidi- tai -isokyanidi-), dispersio- tai -liuoksen apuaineista ja vedestä koostuva seos, sanottua seosta lämmitetään pastamaisen koostumuksen muodostamiseksi ja pastamainen koostumus laimennetaan veteen.
- 20 Täsmällisemmin sanottuna keksinnön mukaiselle polymeeridispersiolle tai -liuokselle on tunnusomaista se, mikä on esitetty patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa.
- Keksinnön mukaiselle polymeeripinnoite/lääkevalmisteiden päällysteelle on puolestaan tunnusomaista se, mikä on esitetty patenttivaatimuksen 13 tunnusmerkkiosassa.
- 25 Keksinnön mukaiselle menetelmälle hydrofobisen polymeeridispersio- tai -liuoksen valmistamiseksi on tunnusomaista se, mikä on esitetty patenttivaatimuksen 15 tunnusmerkkiosassa.
- 30 Esillä olevalla keksinnöllä saavutetaan huomattavia etuja. Niinpä keksinnön mukaan on saatu aikaan hyvän vedenkeston (alhaiset Cobb-arvot) omaavia pinnoitettuja pape- reita/kartonkeja ja farmaseuttisia pinnoitteita, joissa plastisoitu tärkkelyspolymeeri muodostaa yhtenäisen ja lujan filmin tuotteen pinnalle tai liimakäytössä liimaa kaksi paperituotetta toisiinsa.
- 35 Päällystettäessä pintaliimattua paperia/kartonkia keksinnön mukaisella pinnoituksella on pystytty merkittävästi alentamaan tuotteen vesiabsorptiota.

Uusilla polymeeridispersioformulaatioilla päästään dispersioiden parempaan stabiiliuteen, sekä niistä valmistettujen päällysteiden parempiin kalvonmuodostusominaisuuksiin.

- 5 Esillä olevaa keksintöä ryhdytään seuraavassa lähemmin tarkastelemaan yksityiskohtaisen selityksen ja sovellutusesimerkkien avulla.

- Kuviossa 1 on esitetty elektronimikroskooppikuva TEC:llä (Fig. 1A) ja DSA:lla (Fig. 1B) pehmitetyn tärkkelysasetatiliuotinkalvon pinnalta. Pehmitintä on 50 % polymeerin massasta. Suurennos 2000x.
- 10 Kuviossa 2 on esitetty etyyliselluloosa- (Fig. 2A) ja tärkkelysasetatikalvojen (Fig. 2B) kosteuden läpäisevyys (WVTR) pehmitinpitoisuuden funktiona. Läpäisy määritetty 57,5 %:n suhteellisessa kosteudessa ja 25 °C:n lämpötilassa ($\bar{x} \pm \text{SD}$; $n = 3$).
- Kuviossa 3 on esitetty dispersiolla päällystetyn kartongin vesiabsorptio kahdessa eri lämpötilassa.
- 15 Kuviossa 4 on esitetty elektronimikroskooppikuva TEC-OSA -seoksella (Fig. 4A) ja TA:lla (Fig. 4B) pehmitetyn tärkkelysasetatidispersiokalvon pinnalta. Suurennos 600x.
- Kuviossa 5 on esitetty propranololin (5 %) vapautuminen päällystämättömistä ja tärkkelysasetatidispersioilla päällystetyistä tableteista ($\bar{x} \pm \text{SD}$; $n = 3-6$). Prosenttiluku kuvaajan tunnisteiden perässä kuvaa päällysteen aiheuttamaa massan lisäystä valmisteessa.
- 20 Kuviossa 6 on esitetty elektronimikroskooppikuva SA-dispersiolla (pehmitetty TEC-OSA —seoksella) päällystetyn tabletin pinnalta. Tabletti päällystetty Aeromatic-ilmasuspensiolaitteella. Suurennos 1000x.

Dispersioiden valmistaminen

- 25 Keksinnön mukaan biohajoavien polymeerien dispersiot valmistetaan edullisesti kolmessa vaiheessa, minkä jälkeen dispersioita voidaan vielä käsitellä modifiointikemikaaleilla esim. niiden vedenkeston parantamiseksi. Dispersiot voidaan tarvittaessa myös homogenisoida.
- 30 Ensin muodostetaan biopolymeerista, dispergoinnin apuaineista (mukaan lukien mahdolliset suojakolloidit) sekä vedestä seos. Biopolymeerin mukaan kyseiseen seokseen voi sisältyä polymeerin pehmitteen lisäksi mahdollisesti myös muita apu- ja lisäaineita. Vettä sisältyy seokseen osa dispersion kokonaisvesimäärästä. Edullisesti seokseen käytetään 10 -
- 35 90 %, erityisen edullisesti noin 20 - 80 % lopullisen dispersion kokonaisvesimäärästä, jolloin vettä on esiseoksessa sopivimmin 1 - 200 paino-osaa, edullisesti noin 50 - 150 paino-osaa, suhteessa 100 paino-osaan polymeeriä. Tavoitteena on aikaansaada riittävän tukeva ja viskoosinen seos. Seos sekoitetaan tasaiseksi massaksi tehokkaalla sekoituksella.

Dispersio voidaan myös valmistaa nk. sulatusdispergointimenetelmällä, joka on kuvattu lähemmin WO-hakemusjulkaisussa 97/49762 (Corex Polymer Kuopio). Kyseisen ratkaisun avulla biohajoava polymeeri voidaan dispergoida veteen plastisoimalla se ensin ja
 5 dispergoimalla plastisoitu sula veteen. Tällöin ei tarvita mitään liuottimia dispersion valmistukseen. Niinpä tunnetussa menetelmässä

- polymeerina käytetään biohajoavaa polymeeriä, joka sekoitetaan ensin plastisointiaineeseen plastisoidun seoksen tuottamiseksi, ja
- seos sekoitetaan valinnaisessa järjestyksessä apuaineiden ja veden kanssa
 10 dispersion muodostamiseksi, jolloin sekoitus suoritetaan korotetussa lämpötilassa.

Saatu dispersio homogenisoidaan haluttaessa.

Sopivimmin dispersion apuaineet liuotetaan tai sekoitetaan esiseokseen lisättävään veteen ennen kuin ne sekoitetaan yhteen polymeerin kanssa.

15 Menetelmän toisessa vaiheessa seosta lämmitetään noin 20 - 100 °C:seen, edullisesti noin 40 - 60 °C:seen. Lämpötila vaihtelee käytettävän polymeerin ja dispersion koostumuksen mukaan. Sekoitusta jatketaan kyseisessä lämpötilassa, kunnes saadaan sopivan pastamainen seos. Eräiden polymeerien kohdalla mitään varsinaista lämmitysvaihetta ei
 20 tarvita, vaan pastamainen seos saadaan jatkamalla sekoitusta huoneenlämpötilassa.

Sekoitusajat jakautuvat yleensä tasan seoksen muodostamisen ja lämmitysvaiheen välillä. Ainemäärien mukaan seosta sekoitetaan noin 1 min - 24 h, edullisesti noin 10 min - 2 h, menetelmän ensimmäisessä vaiheessa ja noin 1 min - 24 h, edullisesti noin 10 min - 2 h
 25 menetelmän toisessa vaiheessa. Kokonaissekoitusaika on tyypillisesti noin 5 min - 4 h.

Keksinnön kolmannessa vaiheessa pastamaiseen seokseen lisätään loput dispersion laske-
 tusta vesimäärästä. Lisäys tehdään edullisesti vähitellen ja dispersiota samalla tehokkaasti sekoittaen. Keksinnön erään edullisen sovellutusmuodon mukaan veden lisäys pastaan
 30 tapahtuu korotetussa lämpötilassa (≥ 20 °C, esim. noin 40 - 90 °C), jolloin on havaittu erityisen edulliseksi lisätä vesi vielä kuumaan pastaan samalla, kun tämän annetaan jäähtyä. Voidaan kuitenkin myös laimentaa pasta veteen huoneenlämpötilassa tai jopa sitä alhaisemmassa lämpötilassa. Sopivimmin veden lisäys suoritetaan sellaisella nopeudella, että plastisoitu massa pysyy yhtenäisenä, eikä tapahdu faasien erottumista. Lisäyksen
 35 aikana huolehditaan höyrystyvän veden lauhduttamisesta ja palauttamisesta seokseen.

Vaikka edellä on kuvattu dispersion muodostamista veteen voidaan dispersion väliaineena myös käyttää erilaisia liuottimia.

Erään erityisen edullisen sovellutusmuodon mukaan dispersio valmistetaan siten, että

- 100 paino-osaa tärkkelysesteriä, 0 - 50 paino-osaa, edullisesti 5 - 50 paino-osaa suojakolloidien ja 10 - 200 paino-osaa pehmitettä sekoitetaan 70 - 120 paino-osaan vettä, johon on sekoitettu 0,1 - 10 paino-osaa pinta-aktiivista ainetta, -
- 5 tärkkelysesteriseoksen muodostamiseksi,
- alkusekoituksen jälkeen seoksen lämpötila nostetaan 40 - 90 °C:seen ja sekoi-
- tusta jatketaan kunnes saadaan valkoinen pastamainen koostumus, ja
- sanottuun koostumukseen lisätään 50 - 150 paino-osaa vettä samalla kun koos-
- 10 tumuksen lämpötilan annetaan laskea huoneenlämpötilaan.

Kun kyseessä on kationinen tärkkelysasetaatti, ei tarvita suojakolloidien.

- 15 Dispergoinnin jälkeen dispersio haluttaessa homogenisoidaan sinänsä tunnetulla tavalla sen stabiloimiseksi. Homogenisointi voidaan esim. saada aikaan painehomogenisaattorilla. Homogenisoinnilla voidaan pienentää partikkelien kokoa 50 - 100 %:lla ja siten entisestään parantaa dispersion pysyvyyttä. Keksinnön mukaiset dispersiot ovat pysyviä useita viikkoja, jopa kuukausia.

- 20 Kuten edellä todettiin, dispersioiden vedenkestoa voidaan entisestään parantaa poikkisidostuskemikaaleilla. Näitä ovat esim. glykosaali sekä alumiini- ja zirkoniumsuolat. Alumiinisuoloista voidaan etenkin mainita alumiiniasetyyliasetonaatti. Poikkisidostuske-
- Alumiinisuoloista voidaan etenkin mainita alumiiniasetyyliasetonaatti. Poikkisidostuske-
- mikaalien käyttömäärät ovat yleensä noin 0,01 - 30 %, edullisesti noin 0,1 - 10 %, erityisen edullisesti noin 0,5 - 8 %, dispersion painosta.

25 Poikkisidostuskemikaalien vaikutusta dispersioiden vedenkestoon ja vastaavasti dispersiolla päällystetyn kartongin vedenkestoon on tarkastelu esimerkeissä 6 ja 8.

- 30 Esitetyllä tavalla voidaan valmistaa hydrofobisia tärkkelysdispersioita, jotka tärkkelys-
- komponenttina sisältävät natiivista tärkkelyksestä, hydrolysoidusta tärkkelyksestä, hape-
- tetusta tärkkelyksestä, silloitetusta tärkkelyksestä tai gelatinoidusta tärkkelyksestä valmis-
- tettu tärkkelysesteriä, tärkkelyseetteriä, tärkkelyksen sekaesteri/eetteriä tai oksastettua
- tärkkelystä. Voidaan myös valmistaa hydrofobisia polymeeridispersioita muista biohajo-
- avista polymeereistä, kuten polykaprolaktonista, maitohappopolymeereistä, maitohappo-
- 35 pohjaisista polyestereuretaaneista, polylaktidistä, selluloosa-asetaatista ja/tai polyhydroksi-
- butyraattia/-valeraatista. Viimeksi mainitut polymeerit voidaan tietenkin käyttää seoksissa
- tärkkelyspolymeerien kanssa. Erityisen edullisesti saadaan aikaan hydrofobisia

tärkkelysesteri- sekä hydroksialkyylitärkkelysesteri-pitoisia polymeeridispersioita. Menetelmä soveltuu etenkin jauhemaisille lähtöaineille.

- Alkenyyliimeripihkahappoanhydridiä voidaan käyttää pehmittimenä myös valmiissa
 5 kaupallisessa dispersiossa, kuten esim. etyyliiselluloosadispersioiden tapauksessa.

Liuosten valmistaminen

- Polymeeri (esimerkit kuvattu kohdassa "Dispersioiden valmistaminen") ja pehmitin
 10 liuotetaan sopivaan liuottimeen, ja liuosta sekoitetaan/ravistetaan, kunnes polymeeri on täysin liuennut. Liuottimen valinta vaihtelee käytetyn polymeerin ja sen substituutioasteen mukaan. Polymeerin pitoisuuteen liuoksessa vaikuttaa sen interaktio liuottimen ja pehmittimen kanssa. Kun polymeeri on hyvin yhteensopiva ko. aineiden kanssa, muodostuu hyvin viskoosi liuos. Jotta tällainen polymeeriliuos soveltuisi esim. kalvojen
 15 valmistukseen, on polymeeripitoisuus liuoksessa pidettävä suhteellisen alhaisena (yleensä < 10 %).

Dispersioiden ja liuosten koostumukset

- 20 Keksinnön mukaisessa koostumuksessa tärkkelys tai sen johdannainen, jota seuraavassa myös kutsutaan tärkkelyskomponentiksi, voi pohjautua mihin tahansa luonnon tärkkelykseen, jonka amyloosipitoisuus on 0 - 100 % ja amylopektiinipitoisuus 100 - 0 %. Niinpä tärkkelyskomponentti voi olla peräisin ohrasta, perunasta, vehnästä, kaurasta, herneestä, maissista, tapiokasta, sagosta, riisistä tai sentapaisesta mukula- tai viljakasvista. Se voi
 25 pohjautua myös mainituista luonnontärkkelyksistä hapettamalla, hydrolysoimalla, silloittamalla, kationoimalla, oksastamalla, eetteröimällä tai esteröimällä valmistettuihin tärkkelyksiin.

- Edulliseksi on todettu käyttää tärkkelyspohjaista komponenttia, joka on peräisin tärkkelyksen ja yhden tai useamman alifaattisen C₂₋₂₄-karboksyylihapon muodostamasta esteristä.
 30 Tällaisen esterin karboksyylihappokomponentti voi tällöin olla johdettu alemmasta alkaanihaposta, kuten etikkahaposta, propionihaposta tai voihaposta tai näiden seoksesta. Karboksyylihappokomponentti voi kuitenkin myös olla peräisin luonnossa esiintyvistä tyydytetystä tai tyydyttämättömästä rasvahaposta. Näistä voidaan esimerkkeinä mainita
 35 palmitiinihappo, steariinihappo, öljyhappo, linolihappo ja näiden seokset. Esteri voi myös koostua sekä pitkä- että lyhytketjuisista karboksyylihappokomponenteista. Esimerkkinä mainittakoon asetaatin ja stearaatin sekaesteri. Esterin muodostamiseen voidaan tunnetulla

tavalla happojen ohella myös käyttää vastaavia happoanhydridejä sekä happoklorideja ja muita vastaavia reaktiivisia happojohdannaisia.

- 5 Tärkkelyksen rasvahappoesterien valmistus tapahtuu esim. kuten on esitetty alan julkaisuissa Wolff, I.A., Olds, D.W. ja Hilbert, G.E., The acylation of Corn Starch, Amylose and Amylopectin, J. Amer. Chem. Soc. 73 (1952) 346-349 tai Gros, A.T. ja Feuge, R.O., Properties of Fatty Acid Esters of Amylose, J. Amer. Oil Chemists' Soc 39 (1962) 19 - 24.

- 10 Tärkkelysasetaatteja voidaan valmistaa antamalla tärkkelyksen reagoida asetanhydridin kanssa katalyytin läsnäollessa. Katalyyttinä käytetään esim. 50 % natriumhydroksidia. Muutkin tunnetut, alan kirjallisuudessa esitetyt asetaattien valmistusmenetelmät soveltuvat tärkkelysasetaatin valmistamiseen. Vaihtelemalla etikkahappoanhydridin määrää, katalyyttinä käytetyn emäksen määrää ja reaktioaikaa, voidaan valmistaa eri substituutioasteen omaavia tärkkelysasetaatteja.

- 15 Erään edullisen sovellutusmuodon mukaan tärkkelyskomponentti on esteröity tärkkelys, edullisimmin tärkkelysasetaatti, jonka substituutioaste on 0,5 - 3, edullisesti 1,5 - 3 ja sopivimmin 2 - 3. Erityisen edullisesti käytetään tärkkelysesterien valmistukseen esim. entsyymaattisesti hydrolysoitua ohratärkkelystä.

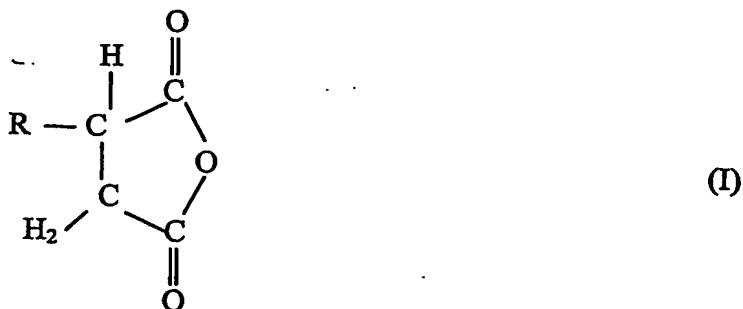
- 20 Toisen edullisen sovellutusmuodon mukaan tärkkelyskomponentti on hydroksialkyloitu tärkkelys tai tämän esteri. Tällöin erityisen edullisia ovat hydroksipropyylitärkkelys, jonka molaarinen substituutioaste on enintään 1,4 edullisesti enintään 1, ja hydroksi-propyyli-
 25 tärkkelysesterit, joiden molaarinen substituutioaste on enintään 1,4 edullisesti enintään 1 ja erityisen edullisesti 0,1 - 0,8, ja substituutioaste on vähintään 2, edullisesti 2,5 - 3.

- 30 Kun dispersiot valmistetaan tärkkelyksestä tai tämän johdannaisista dispersiokoostumukseen sisällytetään plastisointiainetta, jonka määrä on jopa 2-kertainen polymeerin massaan nähden. Sopivimmin plastisointiainetta on kuitenkin 0,01 - 95 paino-%, edullisesti noin 1 - 50 paino-% plastisointiainetta polymeerin tai kuiva-aineen massasta. Yleensä määrä on 70 paino-% tai vähemmän kuiva-aineesta. Tästä plastisointiainekomponentista ainakin 10 paino-%, edullisesti noin 10 - 95 paino-%, koostuu alkenyyilisukkiini-anhydridistä.
 35 Pehmitin auttaa dispergoinnissa pehmittäen polymeeripartikkeleita, parantaa stabiiliutta ja kalvonmuodostusominaisuuksia.

Keksinnön edullisen sovelluksen mukaan tärkkelys- ja selluloosapohjaisiin liuoksiin sisällytetään pehmitintä 0,01 - 90 paino-%, etenkin 0,1 - 80 paino-% (polymeerin

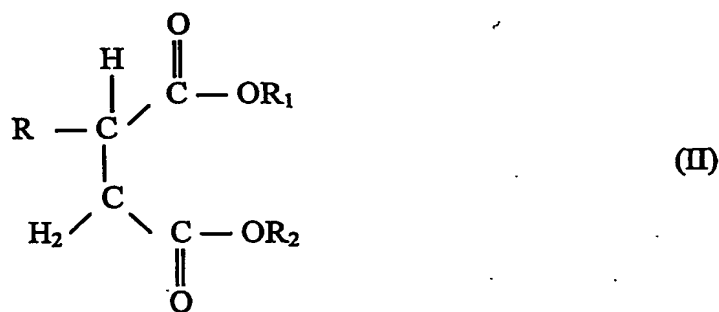
massasta), edullisesti noin 30 – 70 %. Tästä plastisointikomponentista 10 -100 % koostuu alkenyylisukkiinianhydridistä.

Esimerkiksi keksinnössä käytettävällä alkenyylisukkiinianhydridillä voi olla kaava (I)



jossa R voi olla lineaarinen tai haaroittunut alkenyyli-ryhmä, jossa on 3-24 hiiltä.

Alkenyylisukkiinianhydridillä voi myös olla kaava (II)



jossa R voi olla lineaarinen tai haaroittunut alkenyyli-ryhmä, jossa on 3- 24 hiiltä ja R₁ ja R₂ voivat olla toisistaan riippumatta vety, tai lineaarinen tai haaroittunut alkyyl- tai alkenyyli-ryhmä, jossa on 1-10 hiiltä, ja jossa voi olla yksi tai useampi funktionaalinen ryhmä.

Esimerkkinä sopivasta yhdisteestä mainittakoon erikseen n-oktenyyli-alkenyylisukkiinaatin anhydridi

Dispersioiden valmistuksessa alkenyylisukkiinianhydridiä käytetään sopivimmin yhdessä toisen plastisointiaineen kanssa. Tämän määrä on noin 5 – 90 % plastisointiaineen kokonaismäärästä. Käytettäviksi sopivat mitkä tahansa tunnetut plastisointiaineet, joista esimerkkeinä voidaan mainita seuraavat: triasetiini, diasetiini, monoasetiini,

trietyylisitraatti, tributyylisitraatti, asetyylitrietyylisitraatti, asetyylitributyylisitraatti, dimetyylisukkinaatti, dietyylisukkinaatti, meripihkahapon ja diolien oligoestereitä, etyyliilaktaatti, metyyliilaktaatti, glyserolin rasvahappoesterit, risiiniöljy, oliiviöljy, rypsiöljy, mäntyöljy, dibutyyliftalaatti, dietyyliftalaatti sekä näiden seokset. Liuoksissa
5 toista pehmitinkomponenttia ei välttämättä tarvita.

Tärkkelysdispersio sisältää edelleen dispersion apuainetta, jonka avulla biopolymeeri saadaan dispergoiduksi riittävän hienoina partikkeleina veteen stabiiliin dispersion muodostamiseksi. Dispersion apuaineita ovat pinta-aktiiviset aineet ja suojakolloidit. Pinta-
10 aktiivisista aineista voidaan mainita kationiset, anioniset ja ionittomat tensidit, kuten polyoksietyleeni-johdannaiset (polysorbaatit, polyoksietyleeni-alkoholit), saponiini, alkyylisulfonaatit, alkyylibentseenisulfonaatit, rasvahapposaippua, lignosulfonaatit, sarkosinaatit, rasvahappoamiinit ja -amidit, fosfolipidit, sokerilipidit, lesitiini ja/tai puu-uutteet. Pinta-
15 aktiivisten aineiden määrät ovat tavallisesti noin 0,1 - 20 %, edullisesti noin 0,5 - 15 %, biopolymeerin massasta.

Sopivia suojakolloideja ovat polyvinyylialkoholi (PVA), etenkin PVA, jonka painokeskeinen moolimassa on noin 10.000 - 115.000, sekä kationinen tärkkelys ja hydroksialkyylitärkkelys sekä hydroksialkyyliselluloosa, joita voidaan käyttää erikseen tai yhdessä
20 PVA:n kanssa. Dispersiot voivat edelleen sisältää lisä- tai apuaineina alkyyliteetenidimeeri- (AKD-) vahaa, mehiläisvahaa tai karnauba-vahaa. Näiden määrät ovat tyypillisesti noin 1 - 80 %, edullisesti noin 2 - 60 %, sopivimmin noin 5 - 30 % polymeerin painosta.

25 Esimerkkinä edullisista polymeeridispersiokoostumuksista voidaan mainita koostumus, joka sisältää

- 5 - 50 paino-osaa tärkkelysesteriä,
- 0,1 - 50, edullisesti 5 - 50 paino-osaa plastisointiainetta,
- 1 - 150 paino-osaa vettä ja
- 30 - 0,1 - 20 paino-osaa dispersion apuainetta.

Tyypillisesti veden määrä on noin 2-...10-, edullisesti noin 4-...6-kertainen, plastisointi-
35 aineen määrä n 0,1-...2-kertainen ja apuaineen määrä noin 0,1-...1,5-kertainen biohajoavaan polymeerin määrään verrattuna. Niinpä esimerkkinä hydrofobisen tärkkelysesteri-dispersion valmistuksesta voidaan mainita, että 10 kg:aan vettä voidaan dispergoida noin 1,0 - 5 kg tärkkelysesteriä, 0,5 - 5 kg plastisointi-ainetta ja noin 0,1 - 1,5 kg apuainetta.

Tällaiseen polymeeridispersioon voidaan edelleen käyttökohteen mukaan sisällyttää 0,01 – 30 paino-%, edullisesti noin 5 – 30 paino-% selluloosa-esteriä, kuten selluloosa-asetiä, -propionaattia tai -butyraattia tai näiden sekaestereitä.

- 5 Dispersiot voivat edelleen sisältää sinänsä muoviteknologiasta tunnettuja apu- ja/tai lisäaineita. Mäntyhartseilla ja niiden johdannaisilla voidaan parantaa dispersioiden adheesio-ominaisuuksia. Koska mäntyhartseissa on kaksoissidoksia ne myös parantavat dispersioiden kuivumisominaisuuksia. Mäntyhartsien määrä on tyypillisesti 1 - 50 %, edullisesti noin 5 – 30 %, biopolymeerin painosta. Maalisovelluksissa dispersiot voivat
- 10 sisältää 0,1 – 80 % tärkkelys- tai vastaavan biopolymeerin määrästä alkydyhdisteitä (maaleissa ja painoväreissä yleisesti käytettäviä sideaineita). Nämä ovat tyypillisesti kaksiarvoisesta haposta polyoli (glyseroli tai pentatritoli) ja rasvahaposta ja luonnonöljystä muodostettu kondensaattituotteita. Esimerkkeinä mainita pentaerytritolin rasvahappoesteri.
- 15 Keksinnön avulla saadaan aikaan biohajoavien polymeerien, etenkin tärkkelysjohdannais- ten, erityisen edullisesti tärkkelysesterien dispersioita, joissa 90 % polymeerin partikke- leista ovat pienempiä kuin 10 µm. Homogenisoimalla saadaan dispersioita joiden partik- kelikoot ovat keskimäärin alle 2 mikrometriä (µm) tai jopa alle 1 µm. Käyttökohteen mukaan voidaan edelleen valmistaa dispersioita, joilla on multimodaalinen, käytännössä
- 20 lähinnä bimodaalinen partikkelikokojakauma.

Dispersioiden ja liuosten ominaisuudet

- 25 Lääkeaineen vapautumista säätelevä kalvopolymeeri, etyyliiselluloosa (EC), muodostaa hauraan kalvon erilaisista yleisesti käytetyistä pehmitinlisistä huolimatta. Keksinnössä esiteltujen pehmittimien, alkenyyliimeripihkahappoanhydridien (ASA), avulla pystyttiin kuitenkin huomattavasti lisäämään sekä liuos- että dispersiopohjaisten EC-kalvojen joustavuutta tutkituilla pehmitinpitoisuuksilla 30 – 70 %. Esimerkiksi 50 %:n pehmitinpitoisuudella liuotinpohjaisen EC-ASA-kalvon venyvyys oli 28 %, mutta yleisesti
- 30 käytetyllä, kaupallisella pehmittimellä (trietyylisitraatti, TEC) vain 13 %. Lisäksi ASA-pehmitetty kalvo oli lähes viisi kertaa lujempi, ja sen vetomurtolujuus oli kaksi kertaa suurempi kuin TEC-pehmitetyn kalvon. Tällainen luja ja joustava kalvo on erityisen tärkeä esimerkiksi lääkeaineen vapautumista säätelevissä valmisteissa, sillä päällysteen on kestävä sekä valmisteen sisältä että ulkoa tulevaa rasitusta ilman että kalvo vaurioituu ja
- 35 lääkeaineen vapautuminen muuttuu. ASA-kalvot olivat myös tiiviimpiä kuin TEC-pehmitetyt kalvot ilman kosteutta vastaan, mikä parantaa tuotteen stabiiliutta. Saman suuntaiset tulokset sekä mekaanisissa testeissä että kosteuden läpäisykokeissa saatiin myös tärkkelysasetiä (SA)- kalvoilla. ASA-pehmitetyt SA-dispersiot olivat huomattavasti

stabiilimpia, päästiin pienempään polymeeripallosten kokoon ja siitä valmistetun kalvon vedenkesto oli parempi ja kosteuden läpäisy oli pienempää kuin kaupallisella, yleisesti käytetyllä pehmittimellä plastisoiduilla kalvoilla. ASA-pehmitetyn päällysteen parempi vedenkesto ja samalla tehokas lääkeaineen vapautumisen säätelyominaisuus verrattuna

5 esim. triasetiinilla plastisoituun dispersioon todettiin myös kalvopäällystetyillä tableteilla. Esimerkiksi triasetiinilla pehmitetty SA-päällystä ei pystynyt hidastamaan lainkaan lääkeaineen vapautumista ydinvalmisteesta, koska muodostuneen kalvon vedensieto oli erittäin heikko ja kalvo liukeni veteen heti kokeen aloittamisen jälkeen. Sen sijaan saman paksuinen ASA-pehmitetty SA-päällystä läpäisi vain n. 70 % ytimen sisältämästä

10 lääkeainemäärästä kahdeksassa tunnissa. Vain dispersion sisältämän polyvinyylialkoholin ristosidostuksella pystyttiin parantamaan esim. triasetiinilla pehmitetyn kalvon vedenkestoa. Ristosidostus oli kuitenkin tehtävä juuri ennen päällystystä tai kalvon valmistusta, sillä ristosidostajaa (esim. glutaraldehydi) sisältävä dispersio ei ollut stabiili eikä se täten kestänyt säilyttämistä. Täten ASA:lla pehmitetyn dispersion etuna on, ettei

15 tällaista ristosidostuksen vaatimaa ylimääräistä ja taloudellisestikin tehotonta vaihetta tarvita.

Tehoaineina lääkeaineiden ohella tulevat kyseeseen myös lannoiteaineet. Sekä lääkeaineiden että lannoiteaineiden kohdalla keksinnöllä saavutettava hidastettu

20 vapautuminen on varsin mielenkiintoinen etu.

Yleisesti päällysteiden ja kalvojen paksuudet ovat noin 5 – 500 µm. Tyypillisesti vapaiden kalvojen paksuudet ovat noin 10 – 200 µm, esim. noin 20 – 150 µm.

25 Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Kokeilla, jotka tehtiin liuotinpohjaisilla polymeerikalvoilla, pyrittiin kuvaamaan erityisesti polymeerin ja pehmittimen välisiä vuorovaikutuksia.

30 Esimerkeissä ilmoitetut tärkkelysasetaattien substituoitioasteet on määritetty Wurzburgin mukaisesti (Wurzburg, O.B, Acetylation, teoksessa Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. IV, toim. R.L. Whistler, Academic Press, New York ja Lontoo, 1964, s. 288).

Moolimassat on puolestaan määritetty GPC-analyysin perusteella Alkoholintarkastus-

laboratoriossa. Laitteisto HP-1090, kahden kolonnin sarjassa (Waters, Ultra Hydrogel

35 2000), liuotin 50 nM NaOH, lämpötila 40 °C, dekstraanistandardit, detektoreina RI- ja viskositeettidetektorit. Moolimassa on määritetty lähtöaineena käytetystä tärkkelyksestä.

Esimerkki 1**Liuotinkalvot: Pehmitettyjen polymeerikalvojen valmistus, ulkonäkö ja kalvojen mekaaniset ominaisuudet**

- 5 Etyyliselluloosaa (kaksi erää: EC ja EC₁) ja perunatärkkelysasettaattia (SA, DS 2,8) sisältävät vapaat kalvot valmistettiin valumenetelmällä liuottamalla polymeeri (EC, EC₁: 5 %; SA: 2 %) ja pehmitin [trietyylisitraatti, (TEC), n-oktenyyilisukkinaatti-anhydridi (OSA), 2-dodekyylisukkinaattianhydridi (DSA) ja vastaavasti dibutyylisebakaatti (DBS)] ensin kloroformiin. Tutkitut pehmitinpitoisuudet olivat 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 %
- 10 polymeerin massasta. Liuos kaadettiin teflon-muotille ja liuotin haihdutettiin huoneenlämmössä 72 tunnin ajan. Kalvojen paksuus oli noin 180 µm.

- Kaikki tutkituilla pehmittimillä plastisoidut EC-kalvot olivat yhtenäisiä ja tasaisia. DBS:llä pehmitettyä kalvoa lukuunottamatta myös SA-kalvot olivat yhtenäisiä (kuviot 1A
- 15 ja 1B). DBS:llä pehmitetty kalvo oli valkoinen ja epäyhtenäinen ja erittäin hauras, eikä jatkotutkimuksia täten voitu tehdä.

- Pehmittimien vaikutusta kalvojen mekaanisiin ominaisuuksiin tutkittiin CT5-kuormituslaitteella (Engineering Systems, Nottingham, England). Kalvoista leikattiin
- 20 suorakaiteenmuotoisia näytteitä (3,0 cm x 1,4 cm), ja venytysnopeutena käytettiin 4,5 mm/min. Jokaisesta näytteestä piirrettiin voima-venymä -kuvaaja, joista määritettiin vetomurtolujuus, venymä, elastisuusmoduli, lujuus (AUC) ja vetomurtolujuus : elastisuusmoduli -kerroin. Tulokset on esitetty taulukossa 1.

25

Taulukko 1. Pehmitettyjen etyylielluloosa- (EC,EC₁) ja tärkkelysasetaatti (SA) — kalvojen mekaaniset ominaisuudet. (S.D. suluissa; n = 3-7)

Pehmitin %(w/w)		Vetomur- tolujuus, σ (MPa)	Venyvyys, (%)	Elastisuus moduli, E (MPa)	Lujuus, AUC (MJ/m ³)	σ / E -kerroin (x 10 ⁻²)
EC,TEC	30	10,1 (1,1)	4,5 (0,7)	279 (60)	0,2 (0,1)	3,7 (0,7)
	40	5,2 (1,0)	11,5 (1,8)	117 (26)	0,4 (0,1)	4,5 (0,4)
	50	3,1 (0,6)	12,7 (1,5)	73 (16)	0,3 (0,1)	4,4 (0,5)
	60	1,8 (0,1)	13,9 (3,2)	35,1(8,4)	0,2 (0,0)	5,4 (1,4)
	70	1,4 (0,2)	26,4 (4,7)	9,2 (3,0)	0,2 (0,0)	15,8 (4,2)
EC,OSA	30	13,4 (3,7)	8,3 (0,9)	276 (30)	0,5 (0,1)	4,8 (0,9)
	40	10,8 (1,3)	11,2 (2,7)	195 (35)	0,8 (0,3)	5,6 (0,7)
	50	6,7 (0,8)	28,0 (4,4)	71 (19)	1,4 (0,2)	9,8 (2,5)
	60	4,8 (1,8)	56,9 (8,9)	31 (17)	2,0 (0,6)	16,7 (4,4)
	70	2,2 (0,5)	100,7 (8,5)	8,9 (2,9)	1,8 (0,4)	25,6 (4,4)
EC ₁ ,TEC	50	1,4 (0,2)	23,5 (3,2)	13,1 (3,7)	0,2 (0,1)	11,0 (2,2)
EC ₁ ,OSA	50	2,3 (0,3)	82,5 (15,5)	12,6 (2,6)	1,6 (0,4)	18,9 (3,0)
EC ₁ ,DBS	50	1,0 (0,1)	14,2 (1,5)	18,0 (3,6)	0,1 (0,0)	5,8 (0,6)
EC ₁ ,DSA	50	2,9 (0,4)	54,7 (6,0)	18,0 (4,7)	1,2 (0,2)	16,7 (3,2)
SA,TEC	40	18,1 (1,3)	9,5 (1,5)	323 (28)	1,2 (0,3)	5,6 (0,3)
	50	13,5 (0,6)	11,3 (3,0)	258 (17)	1,1 (0,4)	5,2 (0,3)
	60	6,9 (0,5)	17,2 (7,4)	136 (19)	0,8 (0,5)	5,2 (0,7)
	70	2,0 (0,2)	90,7 (7,4)	-	1,2 (0,2)	-
SA,OSA	40	14,9 (3,6)	8,5 (2,9)	266 (25)	0,8 (0,4)	5,6 (1,0)
	50	9,0 (1,8)	27,2 (4,5)	156 (36)	1,9 (0,5)	5,8 (0,7)
	60	6,1 (1,4)	48,8 (12,8)	97 (29)	1,6 (0,8)	6,5 (1,3)
	70	3,0 (0,8)	69,4 (9,2)	22 (14)	1,7 (0,6)	16,8 (6,4)
SA,DSA	50	9,1 (0,4)	11,1 (1,5)	211 (16)	0,7 (0,1)	4,3 (0,5)

- 5 Kuten yllä esitetyistä tuloksista käy ilmi, alkenyyliimeripihkahappoanhydridien (ASA) avulla pystyttiin lisäämään erityisesti EC-kalvojen joustavuutta tutkituilla pehmitin-pitoisuuksilla. Esimerkiksi 50 %:n pehmitinpitoisuudella OSA -kalvon venyvyys oli 28 %, mutta yleisesti käytetyllä, kaupallisella pehmittimellä (TEC) vain 13 %. Lisäksi OSA-pehmitetty kalvo oli lähes viisi kertaa lujempi, ja sen vetomurtolujuus oli kaksi kertaa suurempi kuin TEC-pehmitetyn kalvon. Kahden tutkitun etyylielluloosaerän välillä oli huomattava ero mekaanisissa ominaisuuksissa osoittaen kuitenkin ASA:t huomattavasti tehokkaam-miksi pehmittimiksi yleisesti käytettyihin kaupallisiin pehmittimiin verrattuina.
- 10 SA:n plastisoinnissa tutkitut pehmittimet eivät eronneet toisistaan yhtä selvästi kuin EC:n

tapauksessa - ainoastaan OSA:lla pehmitetty SA-kalvo oli hieman joustavampi ja lujempi kuin muut SA-kalvot.

Esimerkki 2

5 **Liutotinkalvot: Pehmitettyjen polymeerikalvojen kosteuden läpäisevyys**

Tutkittavat kalvot valmistettiin kuten esimerkissä 1. Kalvojen kosteudenläpäisevyys määritettiin 57,5 % suhteellisessa kosteudessa ja 25 °C:n lämpötilassa gravimetrisesti. Lasipulloon punnittiin tarkka määrä kalsiumkloridia, pullo suljettiin tiiviisti tutkitta-valla
 10 kalvolla ja laitettiin tutkimusolosuhteisiin. Kosteuden läpäisy havainnoitiin massan lisäyksenä (kalsiumkloridin sitoman veden määränä). Pulloja punnittiin tietyin väliajoin neljän viikon ajan. Kalvon läpäissyt kosteus vs. aika -kuvaajasta laskettiin kulmakerroin (S). Kosteuden läpäisykerroin laskettiin kaavasta III

$$15 \quad WVTR = h \times S / A \quad (III)$$

jossa h on kalvon paksuus ja A on kalvon pinta-ala, jolloin yksiköksi saadaan (mg x mm)/(cm² x 24 h).

20 OSA-pehmitetyt kalvot olivat tiiviimpiä kuin esim. TEC-pehmitetyt kalvot, sillä ne läpäisivät huomattavasti vähemmän kosteutta (kuvio 2). Tämä osoittaa, että OSA on yhteensopiva sekä EC:n että SA:n kanssa, ja kalvosta muodostuu yhtenäinen.

Esimerkki 3

25 **Ekstruusiopinnoitus alkenyyilisukkinaatilla plastisoiduilla tärkkelys/selluloosa-asetateilla**

Tärkkelysasetaatin ja selluloosa-asetaatin seos (5:3) plastisoitiin triasetiinilla, triasetiinin ja oktenyyilisukkinaatin seoksella (1:1) ja vastaavasti oktenyyilisukkinaatilla Berstorffin 2-
 30 ruuviekstruuderilla. Polymeerin ja pehmittimen suhde oli paino-osina kussakin tapauksessa 80:20. Plastisoiduilla tuotteilla suoritettiin ekstruusiopäällystyskokeet TTKK:n ekstruusiollinjalla. Alaratana käytettiin 250 g/m² EnsoCup -kartonkia. Pinnoitteen määrä oli kussakin tapauksessa 35 g/m².

35 Pinnoitteen laatua arvioitiin havainnoimalla mikrореіkien lukumäärä. OSA:a sisältävissä pinnoitteissa ei havaittu mikrореіkiä, kun taas pelkällä triasetiinilla pehmitetyssä polymeerissa niitä oli runsaasti. Pinnoitteesta mitattiin vesihöyrynläpäisevyys (huoneen

lämpötilassa, 75 % suhteellisessa kosteudessa) ja 60 s vesiabsorptio (Cobb 60). Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa 2.

Taulukko 2. Pinnoitteiden ominaisuudet

5

Pinnoitteen pehmitin	Vesihöyryn Läpäisevyys g/m ² , 24 h	Vesiabsorptio Cobb60 g/m ²	Mikroreiät pinnoitteessa kpl/m ²
10 Triasetiini	400	3,4	700-900
Triasetiini-OSA	320	3,1	0
OSA	250	0,9	0

15

Kuten taulukosta käy ilmi, pinnoitteen vedenkesto ja vesihöyrynläpäisevyysarvot ovat selvästi paremmat OSA:a sisältävissä pinnoitteissa.

Esimerkki 4

Alkenyyliisukkinaatin käyttö polymeeridisersioiden valmistuksessa ja sen vaikutus dispersion ominaisuuksiin

20

- a) Hydroksipropyylitärkkelysasetatidisersion valmistaminen käyttämällä pehmittimenä oktenyyliimeripihkahappoanhydridiä ja trietyylisitraattia

Lähtötilanteessa yhdistetään seuraavat materiaalit:

25

1,50 kg	Tärkkelys-HPS-triasetaatti (C6LN100)
0,15 kg	40-88 Mowiol (polyvinyylialkoholi)
0,90 kg	vesi
0,90 kg	Seospehmitin : 43,4 % n-OSA ja 56,6 % trietyylisitraatti

30

Seosta sekoitetaan 3 h 95 – 98 °C :n lämpötilassa, jolloin muodostuu homogeeninen viskoosi pasta. Pastan lämpötila pidetään 75 – 95 °C:ssa ja siihen syötetään 0,40 kg vettä väkevän dispersion muodostamiseksi. Dispersio jäähdytetään 50 – 60 °C:n lämpötilaan ja ohennetaan 2 h: n kuluessa syöttämällä dispersioon vähin erin 1,50 kg kylmää vettä.

35

Samalla dispersiota jäähdytetään hitaasti vesivirtauksella; loppulämpötila on 25 – 30 °C. Lopputuloksena on viskoosi 52 % dispersio, jolla on huomattavan alhainen partikkelikoko. Valomikroskoopinissa 400x suurennuksella voidaan todeta dispersion sisältävän

satunnaisesti muutamia 10 µm:n kokoisia partikkeleita. AFM kuvaus osoitti partikkelien koon olevan välillä 150 – 1000 nm.

Dispersio oli stabiili yli 6 kk.

5

Lasilevyllä dispersio muodostaa lasikirkkaan kalvon, joka muuttuu lämmönvaikutuksesta veden kestäväksi. Kalvoja pidettiin 100 °C:ssa kiertoilmauunissa eri pitkiä aikoja, minkä jälkeen suoritettiin 60 ja vastaavasti 300 sekunnin vesirasitustestit läpimäärällä paperipyyhkeellä. Mikäli kalvon vesiabsorptio on korkea havaitaan kostutetussa kohdassa harmaa väri.

10

1. 6h/100 °C harmaa/60s
2. 7h/100 °C harmaa/60s
3. 8h/100 °C harmautta/ 60s
- 15 4. 17h/100 °C kirkas/60s/kirkas/300s

Dispersiopinnoitteen vedenkesto-ominaisuuksia tutkittiin ja vesiabsorptiomittauksin. Tulokset on esitetty taulukossa 3.

- 20 Amicus Office kopiopaperi päällystettiin RK Control Coater laitteistolla käyttämällä 4 µm:n märkäfilmin paksuutta. Dispersion kuiva-ainepitoisuus oli 40 %. Osa dispersiosta lisäaineistettiin 5 % glyoksaalilla kuiva-aineesta laskettuna. Päällystetyt paperit kuivattiin 100 °C:ssa lämpökaapissa 60 min ja pidettiin sen jälkeen vakioilmastossa 23 °C/50 % RH.

- 25 **Taulukko 3. HPS-asettaattipohjaisen dispersiopinnoitteen vedenkesto-ominaisuudet**

Koe	Märkäfilmin paksuus µm	Vesiabsorptio Cobb60 g/m ²
0 Amicus Office	0	20 ± 0,2
Dispersio / Esim. 4a	4	14,6
Dispersio / Esim 4a) + 5 % glyoksaali	4	13,0

- 30 b) Hydroksipropyylitärkkelysasettaattidispersion valmistaminen käyttämällä pehmittimenä trietyylisitraattia (vertailuesimerkki 4a-kohdalle)

Lähtötilanteessa yhdistetään seuraavat materiaalit:

1,50 kg	Tärkkelys-HPS-triasetaatti (C6LN100)
0,15 kg	40-88 Mowiol (polyvinyylialkoholi)
1,05 kg	Vesi
1,20 kg	Trietyylisitraatti

5

Lähtöaineet sekoitetaan 3 h 95 – 98 °C:n lämpötilassa, jolloin muodostuu homogeeninen viskoosi pasta. Pastan lämpötila asetetaan välille 75 – 95 °C, minkä jälkeen siihen syötetään 0,60 kg vettä, jolloin saadaan väkevä dispersio. Dispersio jäädytetään 50 – 60 °C:seen ja ohennetaan 2 h:n kuluessa syöttämällä dispersioon vähin erin 1,2 kg kylmää vettä. Samalla dispersiota jäädytetään hitaasti vesivirtauksella; loppulämpötila 25 – 30 °C.

10

Dispersio on homogeeninen heti valmistamisen jälkeen, mutta sen viskositeetti alkaa nousta varastoinnin aikana ja dispersio menettää stabiilisuutensa n. 3 kuukauden kuluessa. Dispersiosta valmistetun kalvon vedenkesto-ominaisuudet ovat huonommat kuin 4a-

15

kohdan mukaisista dispersioista valmistettujen kalvojen. Kalvo liukenee vesiabsorptiotestissa.

c) Hydroksipropyylitärkkelysasetatidisersion valmistaminen käyttämällä pehmittimenä oktenyyliimeripihkahappoanhydridia ja poly(dietyleeniglykolisukkinaattia)

20

Lähtötilanteessa yhdistetään seuraavat materiaalit

1,5 kg	perunatarkkelys-HPS-asetatti (C6LN100)
0,9 kg	vesi
0,14 kg	40-88 Mowiol (polyvinyylialkoholi)
0,59 kg	polyDEGS (poly(dietyleeniglykolisukkinaatti)
0,46 kg	n-OSA

25

Sekoitus aika 95 – 98 °C:ssa on 4 h. Muodostuu homogeeninen viskoosi pasta, johon syötetään 0,70 kg vettä 1h:n kuluessa lämpötilavälillä 78 – 95 °C. Tuloksena saadaan valkoinen väkevä dispersio. Syötetään 1,1 kg vettä 2h:n kuluessa lämpötilavälillä 60 – 30 °C. Lopputuloksena on stabiili polymeeridispersio (kuiva-ainepitoisuus 50 %).

30

Tampereen teknillisen korkeakoulun pilot-päällystyskoneella suoritettiin kartongin (ENSO CUP) dispersiopäällystyskokeita esimerkkien 4a) ja 4c) mukaisilla dispersioilla; tulokset analysoitiin TTKK:n paperilaboratoriossa standardimenetelmin. Ennen päällystämistä

35

dispersioiden kuiva-ainepitoisuus asetettiin 40 %:iin ja niihin lisättiin 7,5 % glyksaalia laskettuna dispersion kuiva-aineesta.

- Esimerkin 4a) mukaiseen dispersioon lisättiin täyteaineeksi talkkia, jolloin Mondo Mineralsin toimittamaa talkkilietettä, jonka kuiva-ainepitoisuus oli 61,9 %, lisättiin 0,78 tilavuusosaa dispersion 2,6 tilavuusosaa kohti.

Taulukko 4. Alkenyyli-meripihkahappoanhydridiä sisältävien dispersiopinnoitteiden vedenkesto-ominaisuuksia

10

Koe	Päällyste g/ m ²	Vesiabsorptio Cobb60 g/ m ²	Vesiabsorptio Cobb300 g/ m ²	H ₂ O- höyryn läpäisevyys g/m ² , 1 pv	H ₂ O- höyryn läpäisevyys g/m ² , 2 pv	H ₂ O- höyryn läpäisevyys g/m ² , 3 pv
0 Enso Cup	0,0	28,5	57,8	741	667	
Esim.4a	9,5	4,9	20,4	304	295	
Esim.4c	11,0	5,0	17,1	318	317	
Esim.4a + talkki	12,5	4,5	17,9	208	200	198

Cobb60 ja Cobb300 –testit: Standardi Tappi T 441 om-90

Vesihöyrynläpäisevyydesti: Standardi Tappi T 448 om-89

- 15 Tulosten perusteella alkenyyli-sukkinaatti on yhteensopiva erilaisten pehmitinaineiden kanssa ja sitä sisältävillä dispersioilla päällystettyjen kartonkien vedenkesto-ominaisuudet paranevat selvästi pienilläkin päällystemäärillä. Edelleen dispersiot voidaan täyttää epäorgaanisilla mineraaleilla, mikä entisestään parantaa dispersioiden vesihöyrynläpäisevyysominaisuuksia.

- 20 d) Tärkkelysasetatidisersion valmistaminen käyttämällä pehmittimenä oktenyyli-meripihkahappoanhydridiä ja trietyylisitraattia

Lähtötilanteessa yhdistetään seuraavat materiaalit:

- 25 5,0 kg tärkkelysasetattia (C6N100)
 0,6 kg 40-88 Mowiol (polyvinyylialkoholi)
 3,0 kg vesi
 4,0 kg seospehmitin : 43,4 % n-OSA ja 56,6 % trietyylisitraatti

- 30 Seosta sekoitetaan 0,5 h 20 °C:ssa paakunmurskaajaa käyttämällä. Nostetaan seoksen lämpötila 4 tunniksi 95 – 98 °C:seen, jolloin muodostuu homogeeninen viskoosi pasta.

Pastan lämpötila asetetaan välille 75 – 95 °C ja pastaan syötetään 2,0 kg vettä n. 1 — 1,5 h:n aikana, jolloin saadaan väkevä dispersio. Dispersio jäädytetään 50 – 60 °C:n lämpötilaan ja ohennetaan 2 h:n kuluessa syöttämällä dispersioon vähin erin 2,0 kg kylmää vettä. Lisätään vielä 2,0 kg vettä samalla dispersiota jäädyttäen hitaasti vesivirtauksella; loppulämpötila 25 – 30 °C. Dispersion kuiva-ainepitoisuus oli 49 %.

Esimerkin 4 d) mukaisella dispersiolla päällystettiin kartonki ja seurattiin sen vesiadsorption pienenemistä ajan ja lämpötilan funktiona. Vesiabsorptio mitattiin Cobb60 testinä. Tulokset on esitetty kuviossa 3.

Tuloksista nähdään, että kalvon vedenkesto paranee ajan funktiona. Kuumennettaessa 100 °C:ssa vesiabsorptio alenee tasolta n. 15 g/m² tasolle n. 7,5 g/m² Cobb60 -testillä mitattuna. Poikkisidostuskemikaaleja ei tarvitse käyttää hyvän vedenkeston saavuttamiseksi.

e) Dispersion valmistus luonnon perunatärkkelysasetaatista käyttämällä pehmittimenä triasetiinia; vertailukoe esimerkille 4 d).

Resepti:

20	Tärkkelysasetaatti	1,50 kg (COHPOL C6N100)
	Vesi	0,90 kg
	Mowiol 40-88	0,18 kg
	Triasetiini	1,20 kg

25	3,86 kg	%H ₂ O : 23,3%
----	---------	---------------------------

Homogeeniseksi pastaksi 100 °C (arvioitu reaktioaika 5-6 h)

	0,6 kg vesi	Kuumalaimennus t (min.) 70 °C t: (max): 90 °C
30	0,6 kg vesi	Laimennus jäädyttäen t (min) 45-50°C

vesipitoisuus : 41,5 % (väkevä dispersio)

Loppulaimennus: Dispersion vesipitoisuudeksi asetettiin 50 % (viskositeetin säätö tapahtui noin 20 °C:n lämpötilassa).

Dispersio ei muodosta vedenkestäviä kalvoja ilman poikkisidostuskemikaaleja.

Esimerkki 5**Dispersioiden hiukkaskoko ja niiden stabiilisuus**

- 5 Tärkkelysasettiidisepersioiden valmistus kuvattu esimerkeissä 4d ja 4e. Dispersioiden palloskoko pystyttiin pienentämään huomattavasti käyttämällä kaupallisen pehmittimen rinnalla OSA:aa. Esimerkiksi triasetiinilla pehmitetyn SA-dispersion palloskooksi saatiin 1,7 µm (lukumäärällinen) ja 2,3 µm (tilavuuden mukaan määritetty) kun vastaavat palloskoot olivat TEC-OSA (noin 1:1) -seoksella pehmitetylle dispersiolle 0,6 µm ja 1,7 µm. Pienempi palloskoko on edellytys yhtenäisen kalvon muodostumiselle. Kyseiset
- 10 dispersiot säilyvät viileässä stabiilina vähintään 8 kuukautta. OSA-pehmitetty dispersio säilyi stabiilina huoneenlämmössä 4 kuukautta, kun taas TA-pehmitetystä dispersiosta erottui kaksi erillistä faasia jo kuudessa viikossa. Dispersiot sisälsivät pehmitintä tai pehmitinseosta 80 % polymeerin massasta.

Esimerkki 6**Erilaisten polymeerien käyttö dispersioiden polymeerikomponenttina alkenyyli-meripihkahappo-anhydriä sisältävissä dispersioissa**

- 20 n-OSA :n ja trietyylisitraatin seosta käytettiin pehmittiminä esimerkkinä 4 mukaisissa olosuhteissa erilaisten polymeeridisepersioiden valmistamisessa. Oheisessa taulukossa on esitetty valittuja esimerkkejä koostumuksista.

Taulukko 5. Alkenyyli-meripihkahappoanhydriä käyttämällä valmistetut dispersiot eri polymeereistä (käytetty plastisointiaineiden seoksia)

25 Koe	Polymeeri I	Polymeeri II	TEC, %	OSA, %	PVA, %	Dispersion stabiilisuus
Koe 1	Mowital 45 BH 52,0 %		24,6	18,8	6,2	+
Koe 2	Raibond-15 triasetiini 52,0 %		24,6	18,8	6,2	+
Koe 3	Raibond-15 triasetiini 26,2 %	C6N100 26,2 %	24,7	18,9	5,8	+
Koe 4	Raibond-15 triasetiini 55,6 %		26,2	20,0	0,0	+

Mowital BH on polyvinyylialkoholibutyyraali (Clariant), C6N100 on peruna-tärkkelyksestä valmistettu tärkkelysasetaatti DS 2.8, Raibond-15 triasettaatti on Raisio Chemicals Oy:n kationisesta tärkkelyksestä valmistettu tärkkelysasetaatti, DS_{kat} 0.2 ja DS_{aset} 2.8

- 5 Tuloksista nähdään, että alkenyyliimeripihkahappoanhydridi sopii yhdessä trietyylisitraatin kanssa hyvinkin erilaisten polymeerien dispersioiden valmistamiseen. Mikäli tärkkelysjohdannaisessa on esteriryhmien lisäksi kationista funktionaalisuutta, ei dispersiossa tarvita välttämättä suojakolloidia stabiilin dispersion valmistamiseksi.
- 10 Kationista tärkkelysasetaattidispersiota (esimerkki 6, koe 4) voidaan käyttää paperin ja kartongin päällysteenä. Päällystetty kartonki kuivattiin lämpökaapissa (100 °C/60 min) ja mitattiin sen vesiabsorptiota Cobb 60-testillä. Vesiabsorptio aleni n. 70 %:lla päällystämättömään kartonkiin verrattuna (taulukko 6).
- 15 **Taulukko 6. Kationisesta tärkkelysasetaatista valmistetun ASA-dispersiopinnoitteen vedenkesto**

Kartonki	Päällystemäärä g/ m ²	Cobb60, g/ m ²
Enso Cup 0-näyte	0,0	28,5
Dispersiopäällyste; koe 4	5,0	7,9

20 Esimerkki 7

Dispersiokalvot: Tärkkelysasetaattidispersiokalvojen valmistus ja lääkeaine-läpäisevyys

- 25 Perunatärkkelysasetaatin (DS 2,8) vesidispersioista valmistettiin irtokalvot niiden lääkeaineläpäisevyyden tutkimiseksi valamalla laimennettua dispersiota Teflon-muoteille, minkä jälkeen vesi haihdutettiin 60 °C:ssa 24 tunnin ajan. Näin valmistettujen kalvojen paksuus oli noin 120 µm. Läpäisevyyskokeet tehtiin side-by-side
- diffuusiokammioilla, joissa kammioiden väliin asetettiin tutkittava kalvo, kammion luovuttajapuolelle lääkeaineliuos ja vastaanottajapuolelle puhdasta puskuria (pH 7,5).
- 30 Vastaanottajapuolelta otettiin näytteitä tietyin väliajoin 24 tuntiin saakka. Lääkeaineen läpäisevyydelle määritettiin permeabiliteettikerroin (P) seuraavan kaavan avulla:

$$P = (dM \times h) / (dt \times A \times C_d) \quad IV$$

- 35 jossa M on kalvon läpäissyt lääkeainemäärä ajassa t,
h on polymeerikalvon paksuus,

A diffuusiopinta-ala ($0,64 \text{ cm}^2$) ja
 C_d on luovuttajan lääkeainepitoisuus ajanhetkellä 0.

Yksiköksi saadaan tällöin cm^2/s .

5

Triasetiinilla (TA) pehmitetystä dispersiosta (valmistus kuvattu esimerkissä 4e) valmistettu kalvo hajosi välittömästi puskuriin laitettaessa osoittaen epätäydellistä kalvonmuodostusta ja erittäin heikkoa vedenkestoa. Näistä kalvoista ei pystytty määrittämään niiden lääkeaineen läpäisevyyttä. Kyseisen dispersion kalvonmuodostumista ja samalla kalvon vedenkestoa pystyttiin parantamaan ristisidostamalla dispersion sisältämä polyvinyylialkoholi (PVA) glutar-dialdehydillä (42 % PVA:n massasta). Tällöin hydrofobisen propranololin permeabiliteettikerroin oli $1,95 \pm 1,19 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ ja hydrofiilisen mannitolin $0,70 \pm 0,80 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$. Suuri hajonta tuloksissa oli kuitenkin osoitus kalvojen epähomogeenisyydestä.

15

Kun SA-dispersio (valmistus kuvattu esimerkissä 4d) pehmitettiin TEC-OSA (noin 1:1) — seoksella, muodostunut kalvo oli yhtenäinen ja vedenkestävä, eikä PVA:n ristisidostusta täten tarvittu.

20 Permeabiliteettikerroin propranololille oli $6,34 \pm 0,77 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ ja mannitolille $8,18 \pm 0,55 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$. Malliaineet läpäisivät kalvon oletettavasti kalvoon muodostuneiden vesikanavien kautta, jotka puolestaan muodostuivat dispersion sisältämien hydrofiilisten aineiden liuettua.

25 Esimerkki 8

Dispersiokalvot: Tärkkelysasetaatti- ja kaupallisten etyylielluloosa-dispersiokalvojen mekaaniset ominaisuudet

30 Perunatärkkelysasetaatin (DS 2,8) vesidispersioista sekä kaupallisista etyylielluloosa-dispersioista (Aquacoat®, Surelease®) valmistettiin irtokalvot niiden mekaanisten ominaisuuksien tutkimiseksi valamalla laimennettua dispersiota Teflon-muoteille, minkä jälkeen vesi haihdutettiin 40°C :ssa 24 tunnin ajan tai huoneenlämmössä (22°C) 48 tunnin ajan. Näin valmistettujen kalvojen paksuus oli noin $170 \mu\text{m}$. Kalvojen mekaaniset ominaisuudet testattiin esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä.

35

TEC-OSA- seoksella pehmitetyt SA-kalvot (dispersion valmistus kuvattu esimerkissä 4d) olivat kirkkaita ja erittäin joustavia (Kuvio 4A, taulukko 7). Hidas haihdutus (kuivatus 22°C :ssa) näytti parantavan kalvonmuodostumista edelleen, ja kalvot olivat erittäin elastisia

ilman lujuuden heikkenemistä. Tämä todisti SA-dispersion omaavan erittäin alhaisen kalvonmuodostumislämpötilan ($< 22\text{ }^{\circ}\text{C}$).

- Triasetiinilla pehmitetyt SA-kalvot (dispersion valmistus kuvattu esimerkissä 4e) olivat
 5 sameita, mikä todisti heikompaa kalvon-muodostuskykyä OSA:lla pehmitettyihin SA-kalvoihin verrattuna. Valomikroskooppi- ja SEM-tarkastelu osoitti TA-pehmitetyt SA-kalvot erittäin huokoiseksi ja epäyhtenäiseksi (kuvio 4B). Tämä näkyi heikompana elastisuutena ja lujuutena (taulukko 7). PVA:n ristisidostus huononsi TA-pehmitetyn dispersion kalvonmuodostuskykyä hieman.
- 10 EC-dispersiot erosivat mekaanisilta ominaisuuksiltaan huomattavasti sekä toisistaan että SA-dispersioista. Valmistajalla valmiiksi pehmitetty EC-dispersio (Surelease, sis. pehmittiminä triglyseridejä ja oleiinihappoa) muodosti kellertävän ja kirkkaan, joskin kovan ja hauraan kalvon, jonka venyvyys jäi muutamaan prosenttiin ja lujuuskin SA-
- 15 kalvoihin verrattuna erittäin pieneksi (taulukko 7).

- Pehmitintä sisältämättömästä EC-dispersiosta (Aquacoat) pyrittiin valmistamaan valukalvoja plastisoimalla dispersiota joko DBS:llä, TEC:llä tai OSA:lla (30 % dispersion kuivapainosta). DBS ei sekoittunut täydellisesti dispersioon, eikä kalvoa muodostunut,
 20 vaan tuloksena oli erittäin halkeileva, murtunut "kalvo". Myös TEC:llä pehmitetyn dispersion kalvonmuodostus oli heikkoa - kalvo halkeili leikatessa eikä siitä kyetty valmistamaan näytettä mekaanisiin testeihin. OSA-pehmitetty EC-dispersio sitä vastoin muodosti yhtenäisen, kirkkaan kalvon, joka kuitenkin näytti hieman epähomogeeniselta. Pehmittimen jakautumista polymeeripallosiin pystyttiin kuitenkin parantamaan
- 25 pidentämällä sekoitusaikaa ennen dispersion valamista muoteille. Täten ainoastaan OSA:lla pystyttiin valmistamaan Aquacoatista valukalvo mekaanisia testauksia varten. Valukalvon valmistus Aquacoatista on aikaisemminkin todettu ongelmalliseksi, mikä saattaa johtua EC-pallosten sedimentoitumisesta kuivatuksen aikana. Näistä valmistusteknisistä ongelmista huolimatta OSA:lla pehmitetty Aquacoat-kalvo oli
- 30 elastisempi ja lujempi kuin Surelease-kalvo (taulukko 7).

Taulukko 7. Plastisoitujen tärkkelysasettaatti (SA)- ja kaupallisten etyyliiselluloosa (Surelease, Aquacoat)- dispersiokalvojen mekaaniset ominaisuudet. Valetut irtokalvot kuivattu 24 h 40 °C:ssa. (S.D. suluissa; n = 4-7)

Kalvo	Vetomur- toljuus, σ (MPa)	Venyvyys, (%)	Elastisuus moduli, E (MPa)	Lujuus, AUC (MJ/m ³)	σ / E -kerroin ($\times 10^{-2}$)
SA + TEC-OSA -seos 80 %	3,7 (1,04)	93,6 (12,3)	23,9 (4,4)	2,5 (0,8)	18,0 (7,8)
SA + TEC-OSA -seos 80 %*	3,4 (0,7)	110,1 (17,6)	15,7 (3,6)	2,5 (0,8)	23,6 (10,8)
SA + TA 100 %	3,2 (0,5)	79,5 (18,9)	37,5 (20,4)	2,0 (0,7)	10,3 (6,0)
SA + TA 100 % + 6,3 % glutar- dialdehydi	2,8 (0,7)	79,6 (10,0)	74,2 (10,2)	2,1 (0,4)	3,8 (1,0)
Surelease®, Colorcon (sis. triglyseridejä ja oleiinihappoa)	3,1 (0,4)	3,3 (1,2)	141 (14)	0,06 (0,03)	2,2 (0,3)
Aquacoat®, FMC (sis. NaLS, setyylialkoholi) + 30 % OSA	1,4 (0,6)	11,9 (6,8)	31,5 (15,5)	0,09 (0,02)	6,2 (2,0)

* kalvo kuivattu 48 h 22 °C:ssa

Esimerkki 9

Dispersiopäällysteiset tabletit: Tablettien päällystäminen ja lääkeaineen vapautuminen

Tabletit (94 % mikrokiteistä selluloosaa, 5 % propranololihydrokloridia ja magnesiumstearaattia) päällystettiin kastamalla ne SA-dispersioon, minkä jälkeen ne kuivattiin 60 °C:ssa 24 tunnin ajan. SA-dispersioiden toimivuutta tutkittiin myös ilmasuspensiopäällystyksessä (Aeromatic). Lääkeaineen vapautumista tableteista tutkittiin dissoluutiokokeella (korimenetelmä, suolineste ilman entsyymejä pH 7,5, USP 23).

Päällystämättömistä tableteista lääkeaine vapautui tunnissa (ydin, kuvio 5). Kuten irtokalvoilla suoritettu lääkeaineläpäisevyyskoe osoitti, triasetiinilla pehmitetyn päällysteen

vedenkesto oli heikko, eikä se pystynyt lainkaan säätelämään lääkeaineen vapautumista tabletista (TAcoat; 8 %, kuvio 5). PVA:n ristisidostamisella pystyttiin parantamaan päällysteen vedenkestoa, joskin käytetty päällyste oli erittäin paksu - päällysteen aiheuttama massan lisäys tabletissa 24 % (crossTAcoat.; 24 %, kuvio 5). TEC-OSA -seoksella pehmitetyt päällysteet säätelivät tehokkaasti lääkeaineen vapautumista osoittaen täten dispersion erinomaista kalvonmuodostuskykyä. Kahdeksan prosentin päällystemäärällä ytimen sisältämästä propranololista vapautui noin 70 % kahdeksassa tunnissa (TEC-OSAcoat; 8 %, kuvio 5), mutta vain 30 % päällystemäärän ollessa 15 % (TEC-OSAcoat; 15 %, kuvio 5). Myös ilmasuspensio-menetelmän avulla, sumuttamalla valmistettu TEC-OSA -seoksella pehmitetty SA-päällyys sääteli tehokkaasti mallilääkeaineen vapautumista – noin 80 % lääkeaineesta vapautui 8 tunnissa (TEC-OSAcoat; 9 %; sum, kuvio 5).

TEC-OSA -seoksella pehmitetyn SA-dispersion erinomainen kalvonmuodostuskyky voitiin havaita myös SEM-kuvista, jotka osoittivat sumuttamalla valmistetun päällysteen olevan homogeeninen ja erittäin tasainen (kuvio 6). Täten OSA:lla pehmitetystä SA-dispersiosta valmistettua päällystettä voidaan käyttää lääkeaineen vapautumisen säätelyyn ydinvalmisteesta.

TA-pehmitetyn SA-dispersion sumuttaminen ilmasuspensiopäällystimellä oli erittäin ongelmallista, sillä suutin tukkeutui jo päällystyksen alkuvaiheessa. Syynä saattoi olla dispersion suuri palloskoko tai dispersion huono laimennettavuus vedellä. Yhtäjaksoisesta magneettisekoituksesta huolimatta dispersio alkoi heti laimennoksen jälkeen sedimentoitumaan, ja tuolloin muodostuneet aggregaatit oletettavasti tukkivat suuttimen ja päällystyksen loppuunsaattaminen oli mahdotonta.

Esimerkki 10

Paperin tai kartongin päällystyspasta

Tämän kokeen tarkoituksena on käyttää tarkkelysasetaattidispersiota sideaineena paperinpäällystyspastoissa.

Päällystyspasta valmistettiin viitteessä : Starch and starch Products in Paper Coatings; Robert L. Kearney and Hans W. Mayer (Eds.) TAPPI PRESS p. 175 kuvattua reseptiä soveltaen. Pastan polymeerikomponentit korvattiin esimerkin 4 a) mukaisella dispersiolla (8DIP-99), jonka kuiva-aineesta 10 % oli glyksaalia. Taulukossa 8 on esitetty pastan koostumus.

Taulukko 8. Valmistetun paperinpäällystyspastan koostumus

Komponentit	Määrä (g)	kuiva-ainetta (g)
Kaoliiniliete KAP 55 %	200	110
Kalsiumkarbonaatti	46	46
Vesi	80	
Esimerkin 4 a) mukainen dispersio (+glyoksaali 10%) KAP 40 %	50	20
	Yht. 376	yht. 176
		Pastan KAP : 46,8 %

5

Testaus: Päällysteenä kopiopaperille; sauva n:o 1; kuivaus 30 min, 90 °C

Tulostuskoe: Hewlett Packard DeskJet 890C

Mineraalit tarttuivat paperin pintaan ja valokuva tulostui lähes virheettömästi.

10

Esimerkki 11

Alkenyyilisukkinaattidisersioiden käyttö liimauksessa

- Esimerkin 4 a) mukaisella dispersiolla suoritettiin liimauskoe levittämällä liima sauva-
- 15 aplikaattorilla paperin pinnalle. Liiman määrä oli 12 g/m². Liiman levityksen jälkeen asetettiin toinen aperi liimasauman päälle ja liimattavia pintoja painettiin toisiaan vasten telaustekniikalla eli 1 kg telaa työnnettiin edestakaisin liimasauman päällimmäisen paperin pinnalla. Liimasaumaa kuivattiin 1 h 100 °C:ssa ja jäähdytettiin tämän jälkeen huoneen lämpötilaan. Vedettäessä liimattuja papereita erilleen havaittiin 100 % kuiturepeämä
- 20 paperissa eli koe osoittaa, että dispersiota voidaan käyttää paperituotteiden liimana.

Esimerkki 12

Alkenyyilisukkinaattiesterin valmistus ja sen käyttö dispersion pehmittimenä

25

12 a) Alkenyyilisukkinaattiesterin valmistus

Koe 1. Oktenyyliimeripihkahappoanhydridin ja trietyylisitraatin esteri

30

105,0 g oktenyyliimeripihkahappoanhydridiä (OSA), 135,0 g trietyylisitraattia (TEC) ja 45,5 g pyridiiniä sekoitettiin ja kuumennettiin 4 h 114-125 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin 0,5 N HCl liuokseen (pyridiiniin nähden ekvivalenttimäärä) ja sekoitetaan voimakkaasti.

Faasit erotetaan. Raakatuote (TECOSA) pestään 3x vedellä. Tämän jälkeen reaktiotuote kuivattiin atseotrooppisesti haihduttamalla alipaineessa tolueenin kanssa. Menettely poistaa myös mahdolliset pyridiinijäämät. Tuote karakterisoitiin levykromatografisesti siligageeli-ohutlevyillä eluenttina 2% etikkahappo kloroformissa. Tuotteen levyllä kulkema matka poikkesi lähtöaineiden ja oktenyyliimeripihkahapon vastaavista arvoista. Tuotteen FTIR-spektrissä ei näkynyt anhydridiadsorptiota.

Koe 2. Oktenyyliimeripihkahappoanhydridin ja etyleeniglykolin esteri

- 10 Etyleniglykoli (1 mol) ja oktenyyliimeripihkahappoanhydridi (1 mol) ja katalyyttinen määrä para-tolueenisulfonihappoa sekoitetaan huoneenlämmössä. Lämpötila nostetaan vähitellen n. 200 °C:een. Reaktiossa syntyvä vesi tislataan pois alipaineessa (max 0.2 bar). Kokonaisreaktioaika oli 13 h ja tisleen määrä oli 55 ml. Tuotteen happoluku oli 32.3 mg KOH/g näytettä.

15

12 b) Alkenyylisukkinaattiesterien käyttö pehmittiminä

- 20 Taulukon 9 mukaiset dispersiot valmistettiin kuten esimerkissä 4. Dispersiot olivat stabiileja useita kuukausia, mikä osoittaa, että myös alkenyyliimeripihkahappo-anhydridin esterit soveltuvat yksinään tai yhdessä toisten pehmittimien kanssa tärkkelyspolymeerien pehmittimiksi.

25

Taulukko 9. Alkenyylisukkinaattiesteriä sisältävien dispersioiden koostumus

Tunnus	Polymeeri %	Pehmitin 1. %	Pehmitin 2. %	Mowiol 40-88 %	Dispersion stabiilisuus
Koe 1	C6LN100 47,2	TECOSA 47,2	-	5,7	+
Koe 2	C6LM100 47,4	TECOSA 23,7	Poly(etyleeni glykolioktenyyli sukkinaatti) 23,7	5,2	+

30

TECOSA tarkoittaa tässä taulukossa oktenyyliimeripihkahappoanhydridin ja trietyylisitraatin esteriä ja Poly(etyleeniglykolioktenyylisukkinaatti) on etyleeniglykolin ja oktenyyliimeripihkahappo-anhydridin polyesteri, jonka valmistus on kuvattu esimerkissä 12a. C6LM100 on amyloosirikasta maissitärkkelyksestä (Hylon VII, National Starch and Chemicals) valmistettu hydroksipropyylitärkkelysasettaatti, MS_{hps} 0.4, DS_{acet} 2.7

Patenttivaatimukset:

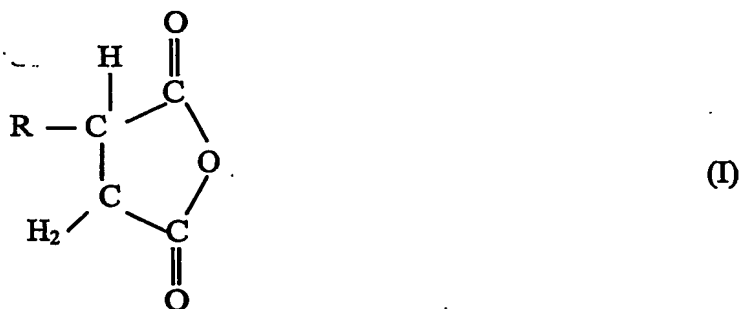
1. Polymeeridispersio tai -liuos, joka sisältää

— hydrofobisen polysakkaridin, joka on dispergoitunut tai liuennut nestefaasiin, ja

5 — polysakkaridin pehmitinkoostumuksen,

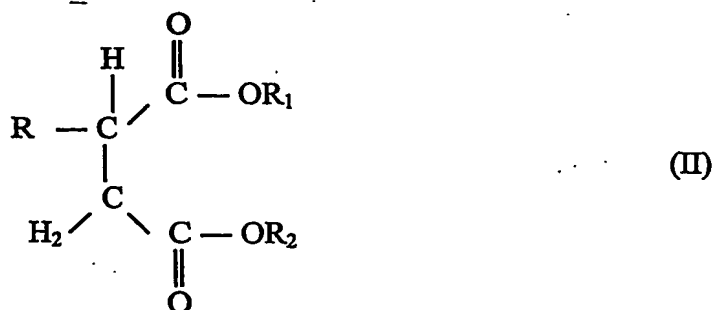
t u n n e t t u siitä, että ainakin 10 % plastisointikoostumuksen painosta muodostuu alkenyylisukkiinianhydridistä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen polymeeridispersio tai -liuos, t u n n e t t u siitä, että
10 alkenyylisukkiinianhydridillä on kaava (I)



jossa R on lineaarinen tai haaroittunut alkenyyyliryhmä, jossa on 3 - 24 hiiltä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen polymeeridispersio tai -liuos, t u n n e t t u siitä, että
25 alkenyylisukkiinaatilla on kaava (II)



jossa R on lineaarinen tai haaroittunut alkenyyyliryhmä, jossa on 3 - 24 hiiltä, ja

R₁ ja R₂ voivat olla toisistaan riippumatta vety, tai lineaarinen tai haaroittunut

35 alkyyli- tai alkenyyyliryhmä, jossa on 1 - 10 hiiltä ja jossa voi olla yksi tai useampi funktionaalinen ryhmä.

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen polymeeridispersio tai -liuos, t u n -
n e t t u siitä, että plastisointikoostumus muodostaa 10 – 70 paino-% dispersion tai
liuoksen kuiva-ainepitoisuudesta.
- 5 5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen polymeeridispersio tai -liuos, t u n -
n e t t u siitä, että plastisointikoostumus sisältää toisen plastisointikomponentin, joka on
triasetiini, diasetiini, monoasetiini, trietyylisitraatti, tributyylisitraatti, asetyylitrietyylisit-
raatti, asetyylitributyylisitraatti, dimetyylisukkinaatti, dietyylisukkinaatti, meripihkahapon
ja diolien oligoestereitä, etyyliilaktaatti, metyyliilaktaatti, glyserolin rasvahappoesterit,
10 risiiniöljy, oliiviöljy, rypsiöljy, mäntyöljy, dibutyyliftalaatti, dietyyliftalaatti tai näiden
seos.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen polymeeridispersio tai -liuos, t u n n e t t u siitä, että
plastisointikoostumus sisältää oligomeerisen plastisointiaineen.
- 15 7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen polymeeridispersio tai -liuos, t u n n e t t u siitä,
että toinen plastisointikomponentti muodostaa dispersiossa 5 – 90 % ja liuoksessa 0 – 90 %
plastisointikoostumuksen painosta.
- 20 8. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen polymeeridispersio tai -liuos,
t u n n e t t u siitä, että polysakkaridi on selluloosaa tai tärkkelystä tai niiden johdannaisia,
kuten selluloosaeetteriä, selluloosaesteriä, tärkkelyseetteriä tai tärkkelysesteriä.
9. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen polymeeridispersio tai -liuos,
25 t u n n e t t u siitä, että polysakkaridijohdannainen on selluloosa-asetaatia tai
tärkkelysasetaatia.
10. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen polymeeridispersio tai -liuos,
t u n n e t t u siitä, että tärkkelysasetaatii sisältää kationisia ryhmiä.
- 30 11. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen polymeeridispersio tai -liuos,
t u n n e t t u siitä, että polysakkaridijohdannainen on etyyliiselluloosaa.
12. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen polymeeridispersio tai -liuos,
35 t u n n e t t u siitä, että alkenyyilisukkinaatin anhydridi on n-oktenyyli-alkenyyilisukkinaatin
anhydridi.

13. Polysakkarideja ja/tai polysakkaridijohdannaisia sisältävä polymeeripinnoite/lääkevalmisteiden päällyste, t u n n e t t u siitä, että polymeerin pehmennin sisältää alkenyyilisukkinaatin anhydridiä.

- 5 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen polymeeripinnoite, t u n n e t t u siitä, että pinnoitteen vesihöyryn läpäisevyys on alle 300 g/m^2 24 tunnissa ja vesiabsorptiota kuvaava luku Cobb60 on alle 3 g/m^2 pinnoitteen määrän ollessa vähintään 30 g/m^2 .

- 10 15. Menetelmä hydrofobisen polymeeridispersion valmistamiseksi, jonka menetelmän mukaan

- a) muodostetaan biopolymeeristä, plastisointiaineesta, dispersion apuaineista ja vedestä koostuva seos,
- b) sanottua seosta lämmitetään pastamaisen koostumuksen muodostamiseksi ja
- c) pastamainen koostumus laimennetaan veteen,

- 15 t u n n e t t u siitä, että ainakin 10 paino-% plastisointiaineesta koostuu alkenyyilisukkiini-anhydridistä.

- 20 16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että a- ja b-vaihe suoritetaan samanaikaisesti, jolloin biopolymeeri, plastisointiaine, dispersion apuaineet ja vesi sekoitetaan keskenään korotetussa lämpötilassa pastamaisen koostumuksen muodostamiseksi.

(57) Tiivistelmä:

Polymeeridispersio tai -liuos, joka sisältää hydrofobisen polysakkaridin, joka on dispergoitunut tai
 5 liuennut nestefaasiin, ja polysakkaridin pehmitin-
 koostumuksen, jolloin ainakin 10 % plastisointi-
 koostumuksen painosta muodostuu alkenyylisukkiini-
 anhydridistä. Keksintö koskee myös polymeeridis-
 persioista ja -liuosten valmistusta sekä niistä
 10 tuotettuja kalvoja ja päällysteitä. Keksinnön mukaiset
 dispersiot ovat stabiileja ja niistä voidaan valmistaa
 päällysteitä, joilla on erinomaiset kalvonmuodostus-
 ominaisuudet.

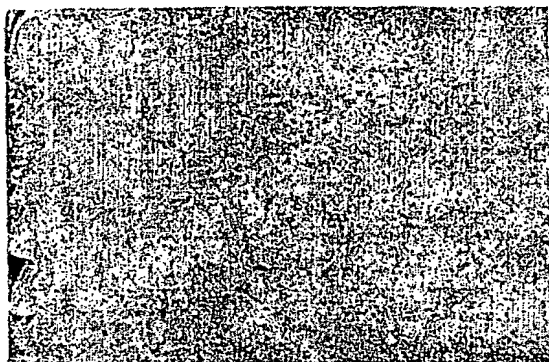


Fig. 1A

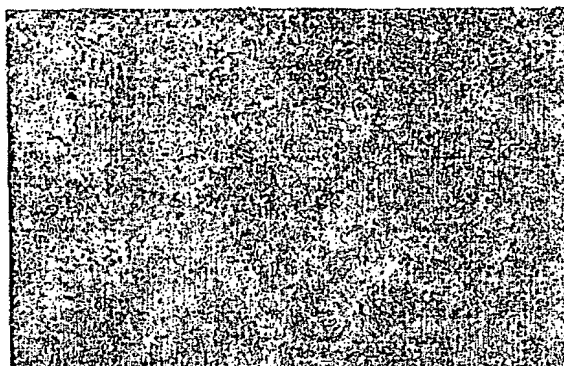


Fig. 1B



Fig. 2A



Fig. 2B

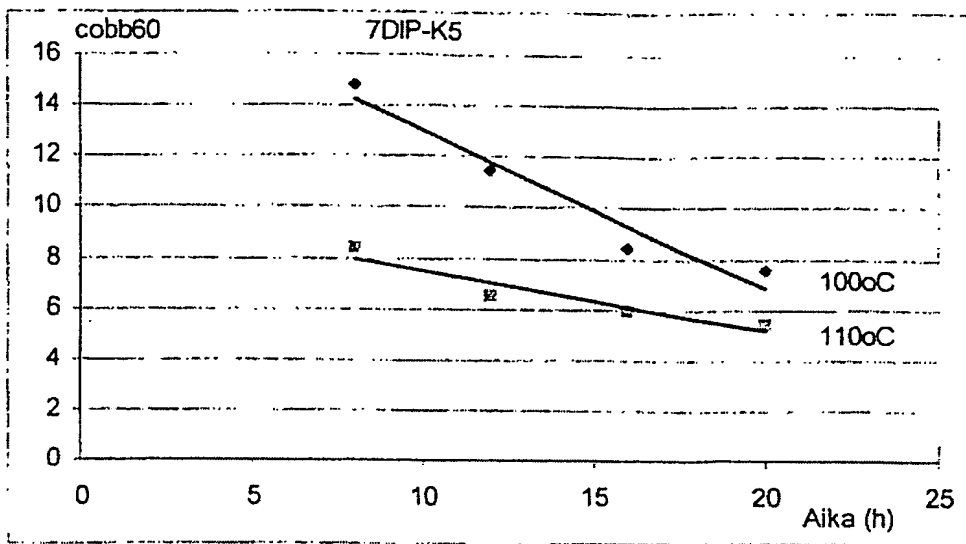


Fig. 3

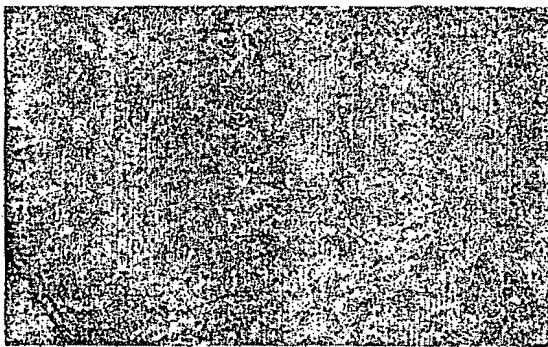


Fig. 4A

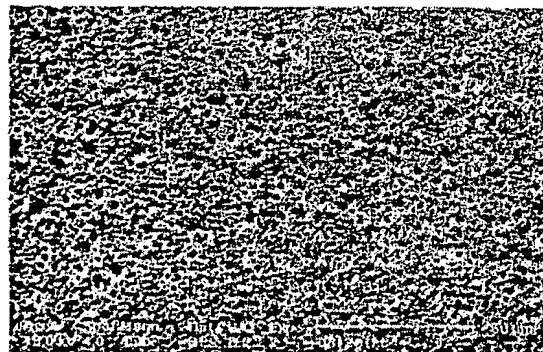


Fig. 4B

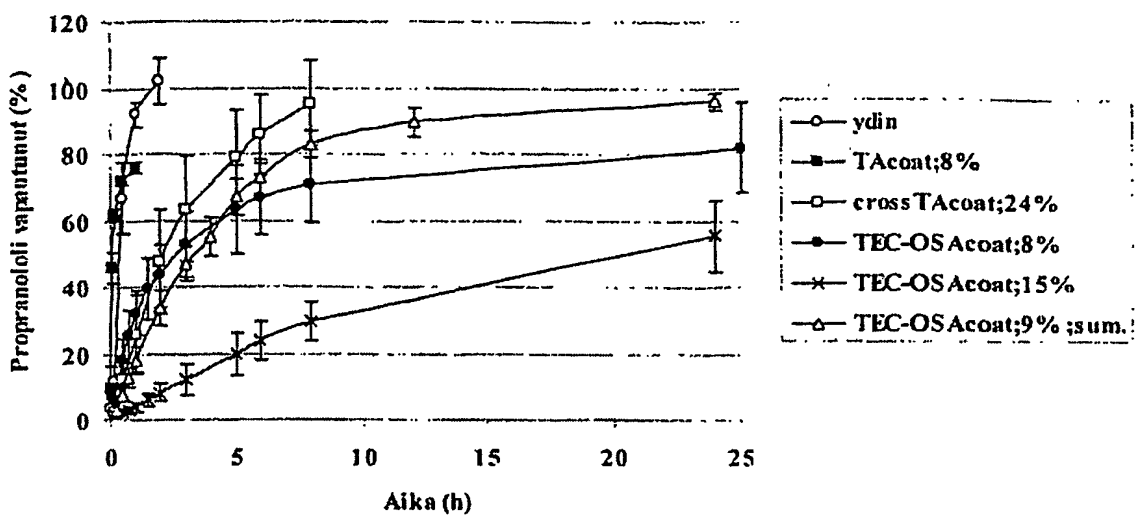


Fig. 5

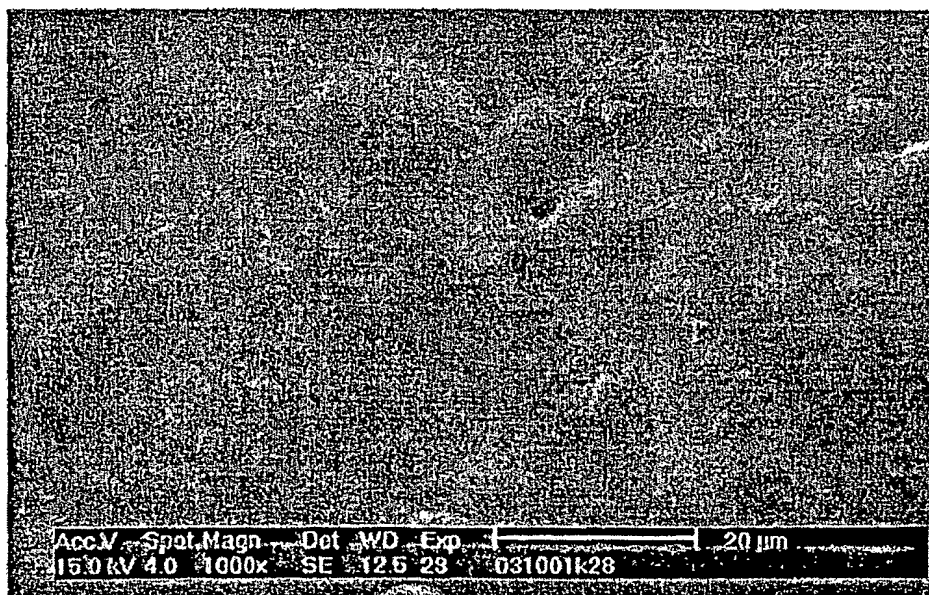


Fig. 6

BEST AVAILABLE COPY